

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

U. E. R. MÉDECINE GRANGE-BLANCHE

ANNÉE 1977 - N° 42

**LES IMMUNODEPRESSEURS
DANS LA
POLYARTHRITE RHUMATOIDE**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude Bernard - LYON 1

et soutenue publiquement le 28 Janvier 1977

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

par

CHAPARD Rolland

né le 4 Novembre 1946
à Lyon

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

U. E. R. MÉDECINE GRANGE-BLANCHE

ANNÉE 1977 - N° 42

**LES IMMUNODEPRESSEURS
DANS LA
POLYARTHRITE RHUMATOÏDE**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude Bernard - LYON 1

et soutenue publiquement le 28 Janvier 1977

**pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE**

par

CHAPARD Rolland

né le 4 Novembre 1946

à Lyon

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

U. E. R. MEDICINE GRANDE-BLANCHE

ANNEE 1977 - N° 43

LES IMMUNODEPRESSEURS DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

THÈSE

présentée

à l'Université Claude Bernard - LYON I
et soutenue publiquement le 28 Janvier 1977

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

par

CHAPARD Roland

né le 4 Septembre 1948

à Lyon



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

U.E.R. MEDECINE GRANGE-BLANCHE

Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN
Premier Vice-Président : Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice-Président : M. PONCET
Troisième Vice-Président : M. BONNET

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE : GRANGE-BLANCHE : Directeur : M. le Docteur B. SALLE (M.C.A.)
ALEXIS-CARREL : Directeur : M. le Professeur C. GIROD
SUD-OUEST : Directeur : M. le Professeur J. ROBERT
LYON-NORD : Directeur : M. le Professeur J.P. GARIN
Directeur Honoraire : Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : M. le Professeur J.C. CZYBA

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : M. le Docteur A. MORGON (M.C.A.)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : M. le Professeur L. ODDOUX

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : M. le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE : Président du Conseil d'U.E.R. :
M. le Professeur R. GUILLET
Directeur : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur : M. le Professeur H. BUCHWALTER

PHYSIQUE : Directeur : M. le Professeur R. UZAN

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : M. le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : M. le Professeur J. BRUN

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : M. R. FONTANGES (M.C.A.)

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur : M. le Professeur B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur : M. J. GALLET (Directeur ENSAM)

OBSERVATOIRE : Directeur : M. le Professeur J.H. BIGAY

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : M. le Professeur A. SARAZIN

MECANIQUE : Directeur : M. le Professeur J. MATHIEU

A MES PARENTS

Pour m'avoir permis d'accomplir ces études et encouragé tout au long de celles-ci, je les remercie et leur dédie cette thèse qui n'est qu'un modeste témoignage de ma profonde affection.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

Proches ou lointains qui m'ont fait don de leur amitié et de leur soutien particulièrement dans les moments difficiles.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. VIGNON

Par l'extrême clarté de son enseignement, la sage rigueur de ses démonstrations et son enthousiasme communicatif, il nous a fait découvrir et apprécier la Rhumatologie.

Qu'il veuille bien trouver, à travers ce travail, l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A NOS MAITRES ET JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. LEJEUNE

Nous avons pu apprécier la grande richesse de ses connaissances et avons été sensible à sa grande bienveillance.

Nous lui sommes reconnaissant de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de nous juger.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ M. BOUVIER

Nous sommes particulièrement heureux et honoré de le retrouver parmi nos juges.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude pour l'accueil très ouvert qu'il nous a toujours réservé.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ P. MEUNIER

Nous lui sommes reconnaissant d'avoir accepté de siéger dans notre jury. Nous avons toujours été séduit par sa vaste culture médicale.

Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements et de notre respectueuse considération.

MONSIEUR LE PROFESSEUR G.H. FALLET

*Chef du Département universitaire de Médecine physique
et de Rééducation et de la Division de Rhumatologie
(Hôpital Cantonal - Genève)*

Les deux années passées à son contact ont été pour nous inoubliables. Nous avons été émerveillé par son enseignement didactique, la valeur qu'il attache aux problèmes d'autrui, et sa grande compréhension.

Nous le remercions de nous avoir fait l'honneur de nous juger et lui témoignons l'expression de notre profonde admiration.

A NOS MAITRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. de ROUGEMONT

Nous lui sommes profondément reconnaissant de l'amitié et de la grande sollicitude qu'il a toujours témoignées à notre famille.

Il nous a permis, entre autre, de découvrir la médecine de la personne, et d'apprécier sa vaste culture.

Nous lui exprimons notre respectueuse admiration et notre attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CHANTRAINE

Chargé de la Division de Médecine physique et de Rééducation (Hôpital Cantonal - Genève)

Nous le remercions pour son accueil toujours chaleureux et la confiance dont il a bien voulu nous honorer.

Qu'il soit assuré de notre sincère gratitude.

MONSIEUR LE DOCTEUR F. ARCADIO

Nous avons eu l'immense privilège de compter parmi ses élèves et ainsi de bénéficier de son enseignement toujours pratique.

L'intérêt qu'il porte au malade restera pour nous un exemple.

Espérant ne pas le décevoir dans l'avenir, nous l'assurons de notre respectueux et fidèle attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR I. BOUSSINA

Division de Rhumatologie (Hôpital Cantonal - Genève)

Pour l'aide qu'il nous a accordée dans ce travail et pour sa gentillesse inépuisable, nous tenons à lui témoigner toute notre reconnaissance et notre amitié.

A MONSIEUR G. DANIERE

A MADEMOISELLE D. GUILLOT

*Ils ont eu l'amabilité de nous apporter leur
aide toujours bienveillante.*

Nous les en remercions tout particulièrement.

A MADAME M. AHMADZADEH

*Bibliothécaire du Département de Médecine physique
et de Rééducation (Hôpital Cantonal - Genève)*

*Son dévouement constant nous a grandement
facilité la réalisation de ce travail.*

INTRODUCTION

POURQUOI LES IMMUNODEPRESSEURS DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ?

C'est en 1951, qu'un rhumatologue espagnol, Jimenez DIAZ, utilise pour la première fois un immunodépresseur (chlorétazine) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Les premiers résultats sont excellents, mais l'auteur les explique en émettant l'idée erronée que la moutarde à l'azote stimule les surrénales.

Il faudra attendre 1961 pour que les substances cytotoxiques soient indiquées dans l'intention de réaliser une immunodépression dans la polyarthrite rhumatoïde, et soient ainsi largement employées.

Les arguments théoriques qui ont justifié l'utilisation de ces produits dans la polyarthrite rhumatoïde ne manquent pas. Bien que l'étiologie exacte de la maladie reste floue, l'intervention de phénomènes immunologiques est indiscutable. La présence de facteurs rhumatoïdes IgM et IgG anti IgG dans le sérum et les inclusions leucocytaires des liquides synoviaux en sont l'exemple le plus patent. La baisse du taux du complément synovial, l'existence d'infiltrats lymphoplasmocytaires dans les lésions rhumatoïdes, la diminution de la réponse lymphocytaire à la phyto-hémagglutinine et au pokeweed mitogène (LOCKSHIN : 89) sont de connaissance plus récente. Les phénomènes inflammatoires pourraient être expliqués par la présence de complexes immuns dans la synoviale.

Enfin, il faut noter que les drogues à visée immunodépressive sont actives sur la polyarthrite à adjuvant de Freund du rat.

Cependant, il convient de reconnaître, ainsi que le mentionnent KAHN et de SEZE (69), que toutes ces justifications n'emportent pas la conviction, et que l'usage des immunodépresseurs dans la polyarthrite rhumatoïde est largement empirique. Son extension est due, plus à leur succès thérapeutique qu'à la confirmation d'hypothèses théoriques.

PREMIERE PARTIE

REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I

LES DIFFERENTS TYPES D'IMMUNODEPRESSEURS

Plusieurs moyens ont été utilisés afin de réaliser une diminution de la réponse immunitaire chez l'homme : C'est ainsi que dans les années 1944-1945, MAC CALLUM essaya d'inoculer le virus de l'hépatite chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (DURY : 46). Les radiations ionisantes ont également un effet immunodépresseur, mais n'ont pas été employées à priori dans ce but en rhumatologie ; l'aspirine semble également doué de propriétés immunosuppressives.

En fait, il existe essentiellement quatre classes d'immunodépresseurs couramment utilisés en clinique :

- les antimétabolites
- les agents alkylants
- les corticoïdes
- les sérums antilymphocytes

A / LES ANTIMETABOLITES

Ils regroupent les antipurines, antipyrimidiques et antifoliques. Ce sont :

- la 6-mercaptopurine (Purinéthol*)
- l'azathioprine (Imurel*, Imuran*)
- l'améthoptérine (Méthotrexate*)
- le fluoro 5 uracile (Fluoro-Uracile*)

1 - La 6-mercaptopurine et l'azathioprine

agissent sur la prolifération des cellules immuno-compétentes par inhibition de la synthèse de D.N.A., R.N.A. et des protéines ; mais cela ne semble pas représenter leur mode d'action exclusif (BACH : 7) ; d'autres impacts biochimiques et d'autres actions cellulaires tels que la suppression de la reconnaissance de l'antigène, suggérée par l'inhibition des globules rouges (testée par la formation des rosettes), peuvent être envisagés.

De plus, ces thiopurines possèdent un réel effet anti-inflammatoire qui ne semble pas essentiel dans l'action immunosuppressive. Cette action anti-inflammatoire serait à l'origine de la suppression de l'allergie cutanée tuberculinique par la 6-mercaptopurine (ZWEIMANN et PHILLIPS, cités par HURD : 64).

Par ailleurs, GELFAND et STEINBERG (52), étudiant l'action de l'azathioprine sur les souris NZB/W qui présentent une maladie semblable au lupus érythémateux disséminé, constatent que cet antimétabolite possède un effet anti-inflammatoire prolongeant la survie des animaux et qu'il est plus actif que la cyclophosphamide à faible dose.

Les cellules cibles de ces produits semblent être les macrophages, et pour les lymphocytes les cellules T ; ce qui explique l'efficacité particulière de l'azathioprine dans les transplantations d'organes.

Enfin, mentionnons l'absence d'activité immuno-dépressive de ces produits en cas d'atteinte hépatique sévère (BACH : 6).

2 - L'améthoptérine

est active sur tous les types de réactions immunitaires. En inhibant la synthèse de l'acide folique, elle entrave la synthèse du D.N.A.

3 - Le fluoro 5 uracile

Antipyrimidique utilisé en cancérologie, il a été employé en injection intra-articulaire par M.E. STEINBERG (134) chez le lapin blanc de Nouvelle-Zélande qui présente une arthrite expérimentale induite, ressemblant à l'arthrite rhumatoïde humaine. Les résultats obtenus sont encourageants, le fluoro 5 uracile agissant dans tous les cas.

Il ressort également qu'il y ait intérêt à utiliser cet antipyrimidique précocément dans l'évolution de l'arthrite.

B / LES AGENTS ALKYLANTS

Ils appartiennent au groupe des antimitotiques et agissent en diminuant la sécrétion d'anticorps et en déprimant les réactions d'hypersensibilité retardée. Ils semblent avoir également quelques effets anti-inflammatoires.

Les alkylants les plus employés en rhumatologie sont :

- la cyclophosphamide (Endoxan*, Cytosan*)
- le chlorambucil (Chloraminophène*, Leukéran*)

1 - La cyclophosphamide

L'impact biochimique principal de ce produit est le D.N.A. ; mais le D.N.A. alkylé est encore biologiquement actif et a tendance à la réparation (BACH : 7). On envisage ainsi l'importance du moment d'administration de l'alkylant pour l'obtention d'une action immunodépressive maximale. Donnée au moment de la différenciation cellulaire et de la prolifération, l'Endoxan* pourra tuer un nombre important de cellules immunocompétentes synthétisant le D.N.A., et ainsi avoir une action immunosuppressive importante.

ALEPA (1) a montré que la cyclophosphamide à forte dose (100-150 mg/j) possédait une action immunodépressive chez l'homme, déprimant le taux de facteur rhumatoïde et d'immunoglobulines.

La réponse lymphocytaire à la phytohémagglutinine est également diminuée par la cyclophosphamide (ALEPA : 1 ; WINKELSTEIN : 155), ce qui est la preuve pour STRONG (135) que l'Endoxan* agit sur les composants de l'immunité cellulaire (T lymphocytes). Mais, selon HORWITZ (61), la cyclophosphamide agit surtout sur les lymphocytes B, et la réduction des autres leucocytes n'est pas nécessaire pour avoir une réponse clinique favorable.

Aussi, peut-on admettre avec BACH (7) que dans les traitements courts et à forte dose, les cellules B sont plus sensibles à l'Endoxan* que les cellules T ; alors que dans les traitements longs, les cellules T sont aussi, ou même plus sensibles à l'Endoxan* que les cellules B.

Nous trouvons résumés, dans le tableau 1 emprunté à HURD (64), quelques effets comparés des alkylants, antipurines et antifolique.

	Cyclophosphamide	Azathioprine et 6 M P	Améthoptérine
↘ Réponse immune primaire	++	++	++
↘ Réponse immune secondaire	++	±	+
↘ Complexes immuns chez la souris NZB	++	0	0
Effet anti- inflammatoire	±	++	+
Effet mitostatique	+	++	++
↘ Hypersensibilité retardée	++	? anti- inflammatoire	+
Suppression du transfert passif de l'immunité cellulaire	++	±	±
Lymphopénie	++	±	±

Tableau 1 : Résumé des effets des immunodépresseurs
===== (selon HURD)

2 - Le Chlorambucil

Depuis 1964, date des premières communications de de SEZE et Collaborateurs, cet agent alkylant a été largement employé en France.

Outre son action immunodépressive prépondérante, confirmée par : la diminution du taux de transformation lymphoblastique, la réduction importante et durable de la population lymphocytaire (SAUVEZIE : 117), et la fixation remarquable sur le thymus et la moelle hématopoïétique du rat (SAUVEZIE : 118), le Chloraminophène* semble exercer une action anti-inflammatoire conjointe. En effet, BONTUUX (14) a montré que, chez le rat, le chlorambucil possède des propriétés antiphlogistiques appréciées par des tests non spécifiques (oedème plantaire et granulome à la carragénine) ; cet effet anti-inflammatoire n'étant obtenu qu'avec des doses très supérieures à celles utilisées chez l'homme.

Signalons que le chlorambucil, comme la cyclophosphamide, subit une activation hépatique ; ce qui explique qu'il peut entraîner des lésions hépatiques et, qu'à l'inverse, le métabolisme du Chloraminophène* peut être perturbé par une atteinte hépatique préexistante.

Nous devons également citer, comme appartenant au groupe des agents alkylants :

- La chloréthazine (Caryolysine*), qui fut employée en 1951 par J. DIAZ dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
- Les éthylènes imines : La triéthylène triphosphoramide (Thiotépa*) utilisée essentiellement par voie intra-articulaire, et la triéthylène imino benzoquinone (Trénimon*) employée en Allemagne.

C / LES CORTICOIDES

Ils entraînent diverses lésions biochimiques dans les lymphocytes et agissent sur le D.N.A., modifiant ainsi la synthèse des protéines.

La cellule cible des corticoïdes n'est pas clairement définie ; ils agiraient vraisemblablement sur les macrophages et sur les lymphocytes, cette dernière action étant prépondérante.

D / LES SERUMS ANTILYMPHOCYTES

Ils agissent apparemment par une déplétion des cellules T et par une inactivation des récepteurs de reconnaissance des lymphocytes. Ces sérums antilymphocytes paraissent, à priori, intéressants à utiliser dans la polyarthrite rhumatoïde ; en effet, ils sont efficaces sur la polyarthrite du rat à adjuvant de Freund.

Mais, il existe de nombreuses différences entre la maladie expérimentale du rat et la maladie humaine. Pour de SEZE et KAHN (123), l'utilisation des sérums antilymphocytes dans la polyarthrite rhumatoïde se heurte à de nombreuses objections théoriques et pratiques :

- Existence de risques à injecter des protéines hétérologues à doses élevées à des sujets qui fabriquent facilement des anticorps antiglobuliniques.
- L'administration de sérums antilymphocytes devrait être, comme chez le transplanté, accompagnée de cortisoniques et de cytolytiques ; d'où l'impossibilité à juger l'effet de ce sérum.

E / LES IMMUNODEPRESSEURS "SECONDAIRES"

Afin de compléter cette revue des immunodépresseurs pouvant être utilisés en rhumatologie, il convient de mentionner l'emploi de dérivés de la podophylline (Prorésid*) et de "l'acide bromébrique" (Cytembena*) utilisé en Tchécoslovaquie.

Avant de clore ce chapitre, une remarque s'impose quant à la place qu'occupe actuellement la D-pénicillamine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Longtemps, on a eu tendance à considérer ce produit comme immuno-dépresseur, mais son mode d'action dans la polyarthrite rhumatoïde est encore difficile à préciser seize ans après les premiers essais de DRESNER et de GRIFFIN.

En 1971, LIEVRE (86) pensait qu'il était prématuré de classer la D-pénicillamine parmi les médicaments immunodépresseurs, son mode d'action restant obscur (CAMUS : 16). Cette idée était confirmée en 1972 par CROUZET (33) qui a étudié l'action de ce médicament sur : le test de transformation lymphoblastique en présence de phytohémaglutinine, le test de sensibilisation au dinitrochlorobenzène, les anticorps antipoliomyélite, les iso-agglutinines de groupe et la concentration sérique des IgA, IgG et IgM, ainsi que sur le Waaler Rose.

Il ressort de ces travaux que la D-pénicillamine n'agit pas en tant qu'agent immunodépresseur cellulaire ni humoral, et que l'action dépolymérisante sur les IgM et les IgG reste douteuse in vivo.

CHAPITRE II

ADMINISTRATION, INDICATIONS ET CHOIX

DES IMMUNODEPRESSEURS

A / ADMINISTRATION

Nous avons condensé, dans le tableau 2, les voies d'introduction et les présentations des principaux immunodépresseurs utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde.

Substance	Catégorie	Spécialité	Présentation
6-mercaptopurine	Antipurine	Purinéthol*	comp. 50 mg
azathioprine	Antipurine	Imurel*	comp. 50 mg
améthoptérine	Antifolique	Méthotrexate*	IV, IM 5 mg - 20 mg comp. 2,5 mg
cyclophosphamide	Alkylant	Endoxan*	IV, IM 100 - 200 mg comp. 50 mg
chlorambucil	Alkylant	Chloraminophène*	comp. 2 mg
chloréthazine	Alkylant	Caryolysine*	IV 10 mg

Tableau 2 : Immunodépresseurs utilisables dans la
===== maladie rhumatoïde

B / INDICATION

L'indication d'une cure immunosuppressive est, en général, bien codifiée (de SEZE : 126) : ce traitement est réservé aux formes sévères et résistantes de la maladie ; ce qui inclut par conséquent les formes avec angéite nécrosante ou atteinte viscérale sévère, et les polyarthrites rhumatoïdes non contrôlées par les médications usuelles, c'est-à-dire 7 mg de prednisone associés à 3 g d'aspirine et 100 mg d'indométhacine par jour (VIGNON : 150). Il convient naturellement de tenir compte des restrictions apportées par SCHWARTZ et GOWANS (119), (en particulier, il ne doit pas exister d'infections actives cliniquement et de contre-indication hématologique).

Cependant, cette notion d'indication des immuno-dépresseurs n'est pas admise par tous, ces produits étant considérés par certains auteurs comme un traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde et, de ce fait, employés parfois avant les corticoïdes. Nous verrons que cette idée a été à la base de l'emploi assez précoce de l'azathioprine chez quelques malades traités par la Clinique de Rhumatologie de Genève.

C / CHOIX DE L'IMMUNODEPRESSEUR

Ce choix devrait, théoriquement, être fonction des mécanismes présumés de la maladie, mais cela est rendu difficile par la mauvaise connaissance de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde et des maladies immunitaires en général.

ANDREIS (3) indique, comme le montre la figure ci-dessous, que les agents alkylants interagissent avec la cellule pendant une grande partie du cycle cellulaire, alors que les antimétabolites ne sont actifs que pendant la phase S (phase de synthèse de l'acide nucléique). Il semble ainsi que les alkylants aient une action plus étendue, donc soient à employer préférentiellement aux autres produits.

De plus, il semble que les antimétabolites soient incapables de tuer les cellules si le cycle cellulaire n'est pas commencé (BERTINO : 9), alors que les alkylants agissent indifféremment sur la cellule qu'elle soit en cycle ou non.

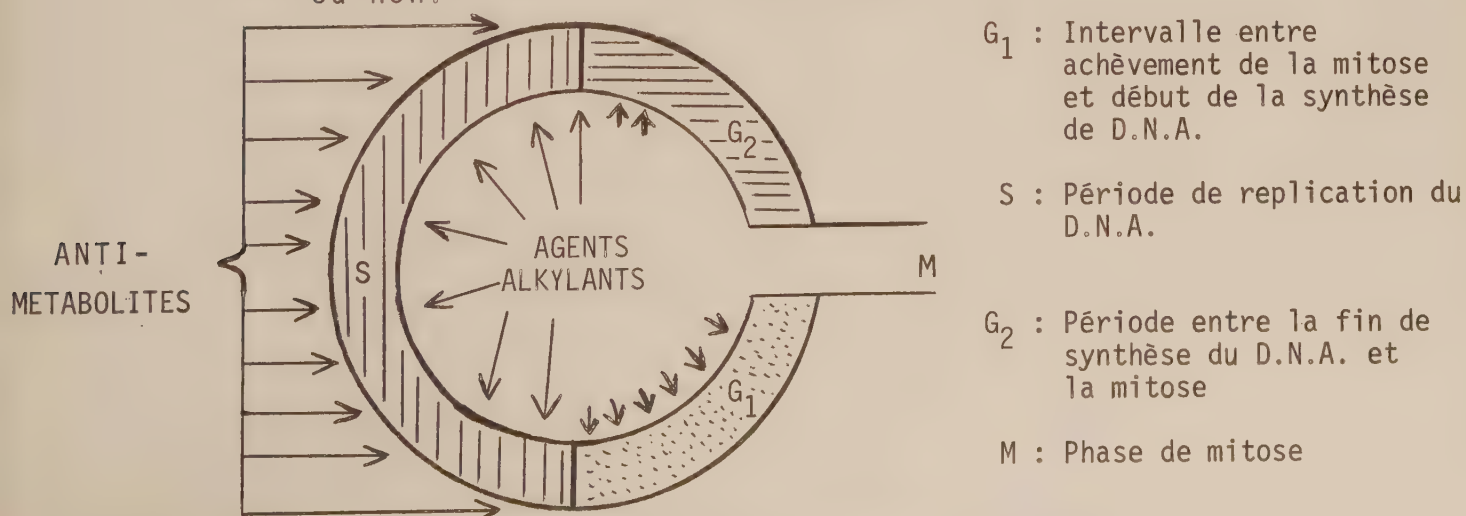


Figure empruntée à ANDREIS

Pour BACH (7), l'immunité à médiation cellulaire pourrait jouer un rôle dans la polyarthrite rhumatoïde, il conviendrait d'utiliser des produits agissant sur les cellules T comme les sérums antilymphocytes, l'azathioprine ou la cyclophosphamide. Pour corroborer cette notion, il est intéressant de noter l'amélioration spectaculaire de l'état clinique de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde après canulation du canal thoracique qui élimine électivement les cellules T.

Dans le choix de l'immunodépresseur, il convient également de prendre en considération les effets secondaires de ces produits (ce problème sera développé ultérieurement). Ainsi, certains auteurs préféreront-ils utiliser certaines antipurines qui, bien qu'étant peut-être moins actives que les alkylants, sont moins toxiques. Dans le groupe des agents alkylants, le chlorambucil aurait moins d'effets indésirables que la cyclophosphamide, ce qui semble avoir incité les auteurs français à n'utiliser que le Chloraminophène* en général.

Notons, enfin, que dans le groupe des antipurines, l'azathioprine a une activité immunodépressive et un index thérapeutique supérieurs à ceux de la 6-mercaptopurine.

Comme nous le voyons, les arguments théoriques ne manquent pas pour guider le choix du clinicien ; il est cependant probable que ce dernier, tout en tenant compte de ces données théoriques, aura tendance à utiliser souvent le même produit dont il a l'expérience.

CHAPITRE III

EVALUATION DE L'ACTIVITE

DES IMMUNODEPRESSEURS

Afin d'apprécier l'activité des drogues à visée immunodépressive, le clinicien peut s'appuyer essentiellement sur des paramètres d'ordre cliniques, radiologiques ou biologiques.

A / PARAMETRES CLINIQUES

Plusieurs auteurs (LEVY : 82 ; LIDSKY : 84 ; UROWITZ : 147) utilisent des données purement analytiques, en général dérivées de l'index de LANSBURY (77).

D'autres, à l'instar de MASON (96), jugent l'action de l'immunodépresseur sur la possibilité, chez des patients cortisonés de réduire, au bout d'un certain temps de traitement, la dose quotidienne de prednisone.

Enfin, certains travaux associent, dans leur évaluation, ces critères analytiques et synthétiques (de SEZE).

Il est à noter que ces paramètres cliniques permettent d'affirmer ou d'infirmer l'efficacité de ces drogues sur l'inflammation, mais ne peuvent prévaloir du pouvoir proprement immunodépresseur de ces médicaments.

B / PARAMETRES RADIOLOGIQUES

Quelques études ont cherché à évaluer, de façon contrôlée, l'arrêt de la tendance destructive de la synovite rhumatoïde, appréciée par la lecture comparative de clichés radiologiques (C.C.C. of A.R.A. : 29).

C / PARAMETRES BIOLOGIQUES

Le tableau 3 (en partie d'après ANDREIS) montre quelques critères parmi les plus usités.

- 1 - Lymphocytes circulants
- 2 - Immunoglobulines - Production d'anticorps
- 3 - Inhibition de la rosette
- 4 - Réponse lymphocytaire à deux mitogènes :
phyto-hémagglutinine, pokeweed mitogen
- 5 - Modification de l'hypersensibilité retardée
- 6 - Anomalies caryotypiques
- 7 - Effets sur les maladies autoimmunes expérimentales

Tableau 3 : Principaux paramètres biologiques
=====

Une approche de l'effet des immunodépresseurs sur les bases morphologiques de la réponse immune est : réalisée par le dénombrement des lymphocytes circulants, pouvant aller jusqu'à la répartition en grands, moyens et petits lymphocytes (LEMME et HURD : 80). HURD (63) a montré, chez l'animal, que la 6-mercaptopurine induisait une chute du taux des grands lymphocytes.

Les drogues à visée immunodépressive peuvent agir sur les immunoglobulines en diminuant leur taux (ALEPA : 1 ; HURD et ZIFF : 65).

La production d'anticorps, consécutive à l'administration d'un antigène exogène, peut être altérée, voire même supprimée (HAHN : 60).

L'inhibition de la formation de rosette consiste à rechercher si une substance est capable d'empêcher la formation des rosettes, qui est une fonction active du lymphocyte ; le pouvoir immunosuppresseur d'un médicament se définissant alors par la concentration minima nécessaire pour pouvoir diminuer d'au moins 25 % le nombre de rosettes

formées. On peut ainsi calculer un index thérapeutique, résultat du rapport :

$$\frac{\text{concentration cytotoxique}}{\text{concentration minima inhibitrice}}$$

Signalons, à ce sujet, que l'azathioprine possède l'index thérapeutique le plus élevé.

Le taux de transformation lymphoblastique sous phyto-hémagglutinine diminue pendant le traitement au chlorambucil (BONTOUX : 14), et il semble exister une certaine corrélation entre effets du chlorambucil sur la polyarthrite rhumatoïde et sur la réponse lymphocytaire à la phyto-hémagglutinine (BONTOUX : 14 ; SAUVEZIE : 117). Par ailleurs, ALEPA (1) et STRONG (135), étudiant ce test de transformation lymphoblastique in vitro, avec deux mitogènes (pokeweed et phyto-hémagglutinine), objectivent une dépression uniforme de la réponse lymphocytaire chez les patients traités à la cyclophosphamide.

HURD rappelle que la cyclophosphamide semble avoir une plus grande action sur l'hypersensibilité retardée que l'azathioprine et la 6-mercaptopurine. RYCKEWAERT et Collaborateurs (114) affirment qu'avec le chlorambucil, l'immunité retardée est toujours diminuée à condition que la médication soit employée à dose suffisante (0,2 mg/kg/j) et suffisamment longtemps (2 mois au minimum).

Une augmentation de la fréquence d'aberrations cytogénétiques des lymphocytes est retrouvée chez les malades traités par l'Endoxan*.

WINKELSTEIN (155) met également en évidence des altérations du nombre des chromosomes et de l'intégrité structurale de ces chromosomes sous cyclophosphamide. Des anomalies chromosomiques sont également observées chez des malades traités par l'azathioprine (HUNTER : 62 ; SEIDENFELD : 121).

Notons, enfin, que les maladies auto-immunes de l'animal constituent un terrain de choix pour l'étude de l'action des immunodépresseurs (GELFAND : 52).

Ainsi, maints paramètres peuvent être employés afin d'apprécier l'activité des cytotoxiques sur la polyarthrite rhumatoïde. Mais, on peut se demander s'il est vraiment utile de prouver à tout prix l'action immuno-suppressive de ces drogues, puisque certains auteurs (ALEPA : 1 ; KRULL : 75) admettent qu'il n'y a pas de corrélation entre le degré de réponse clinique et le degré de réponse immunitaire.

CHAPITRE IV

REVUE DES PRINCIPAUX TRAVAUX

PARUS DEPUIS 1970

Les études faites avant 1970 ayant été mentionnées dans la thèse de DURY (46), nous ne recenserons que les publications parues depuis cette date.

Nous envisagerons en premier lieu les résultats obtenus lors d'enquêtes contrôlées et ferons état ensuite des essais non contrôlés.

A / TRAVAUX CONTROLES

1 9 7 0
=====

THE COOPERATING CLINIC COMMITTEE OF THE AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION (29)

fait une étude portant sur 48 malades affligés de polyarthrite rhumatoïde sévère : 20 reçoivent une dose forte de cyclophosphamide (100 à 150 mg/j) et 28 une faible dose (5 à 15 mg/j). La durée du traitement est de 32 semaines.

Les patients du premier groupe (posologie élevée) voient l'activité de leur maladie diminuer beaucoup plus que ceux du deuxième groupe.

Les immunoglobulines et les facteurs rhumatoïdes décroissent de manière plus nette chez les sujets traités par des doses élevées. Par contre, la vitesse de sédimentation ne montre pas de variation significative entre les deux groupes. Aucune corrélation entre réponse clinique et leucopénie n'est observée.

90 % des malades du 1er groupe et 40 % de ceux du 2ème groupe présentent des effets secondaires au traitement (irritation vésicale avec hématurie et dysurie, perte de cheveux et signes digestifs mineurs).

1 9 7 1
=====

A. St J. DIXON et Collaborateurs (42)

font état d'un essai comparé à court terme, chez 14 malades polyarthritiques, de l'azathioprine (2,5 mg/kg/j), la cyclophosphamide (1,5 mg/kg/j) et l'aloxiprine (6 g/j). Ce dernier produit donne l'amélioration attendue, alors que les deux immunodépresseurs n'engendrent peu ou pas d'effets favorables.

Les auteurs concluent que l'action bénéfique des immunodépresseurs à long terme n'est pas due à un processus anti-inflammatoire "aspirin-like", comme cela a été montré chez l'animal avec la 6-mercaptopurine.

M.F. KAHN et Collaborateurs (68)

rappellent les résultats obtenus chez 140 patients avec le chlorambucil (12 mg/j le plus longtemps possible) : 52 % d'excellents et bons résultats, 33,5 % de résultats discutables et 14,5 % d'échecs.

Par ailleurs, ils établissent rétrospectivement une comparaison entre deux groupes de malades traités par le chlorambucil. Le premier groupe (20 malades) reçoit un traitement intensif (12 mg/j pendant 4 à 6 mois au minimum), alors que le second groupe (20 malades) a des doses plus faibles de cytotoxique (12 mg/j pendant 4 à 6 semaines et 4 à 8 mg/j pendant 2/3 de mois). Les résultats sont bons ou excellents pour 14 des 20 sujets du premier groupe, et pour 5 seulement du deuxième groupe.

Les doses quotidiennes et totales sont un facteur important quand il s'agit d'obtenir un résultat optimum avec le chlorambucil.

1 9 7 2
=====

THE COOPERATING CLINIC COMMITTEE OF THE AMERICAN
RHEUMATISM ASSOCIATION (30)

réalise un travail dont le but est de comparer l'effet, sur 52 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de la cyclophosphamide donnée, soit à haute dose (≤ 150 mg/j - posologie moyenne = 1,78 mg/kg/j), soit à faible dose (≤ 75 mg - posologie moyenne = 0,74 mg/kg/j). La durée de cet essai est de 32 semaines.

Les meilleurs résultats, contrôlés par la mesure de 6 paramètres cliniques, sont obtenus avec le groupe recevant une posologie élevée.

Deux décès par infection sont à déplorer dans le groupe à faible posologie, décès très probablement imputables à la thérapeutique immunodépressive.

R. HATCHUEL (cité par de SEZE : 126)

étudiant en double aveugle l'action du chlorambucil (0,2 mg/kg/j), pendant une durée de 3 à 4 mois, chez 47 malades atteints de polyarthrite rhumatoïde, rapporte les résultats suivants :

	Résultats bons ou excellents	Résultats moyens	Echecs	prednisone	
				Dose initiale	Dose après 4 mois de traitement
chlorambucil	10 patients	7 patients	8 patients	7,5 mg	4,8 mg
placébo	1 patient	5 patients	16 patients	8,6 mg	7,4 mg

Tableau 4 : Résultats comparatifs
=====

J. LEVY et Collaborateurs (82)

rapportent les résultats d'une étude en double aveugle, étalée sur 2 x 6 mois, portant sur 18 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde, et 6 patients une arthrite psoriasique. L'immunodépresseur utilisé est l'azathioprine, à raison de 3 mg/kg/j.

Dans le groupe des polyarthrites rhumatoïdes, les résultats sont bons dans 39 % des cas, moyens dans 44 %, faibles ou nuls dans 17 %.

Quatre bons résultats sont perçus chez les patients psoriasiques.

Les auteurs ne déplorent aucun effet secondaire gravissime.

A.S. TOWNES et Collaborateurs (143)

traitent, en double aveugle, une série de 22 malades atteints de polyarthrite rhumatoïde. L'immunodépresseur employé est la cyclophosphamide à la dose moyenne de 117,5 mg/j pendant 9 mois.

Il ressort que, sur le plan clinique, il existe une très nette amélioration sous cyclophosphamide et que l'activité de la maladie augmente sous placebo.

1 9 7 3
=====

M.D. LIDSKY et Collaborateurs (84)

font état des résultats obtenus en double aveugle avec la cyclophosphamide (50 à 75 mg/j pendant un an) chez 22 malades affligés de polyarthrite rhumatoïde. Le maximum d'amélioration semblerait obtenu avec le groupe placebo ; ce qui incite les auteurs à conclure qu'à faible dose la cyclophosphamide n'agit pas.

M. MASON et Collaborateurs (97)

entreprennent de comparer, chez 121 patients, l'action de l'azathioprine (2,5 mg/kg/j), de l'or (50 mg/semaine) et de la cyclophosphamide (1,5 mg/kg/j).

Ces trois produits entraînent une amélioration objective, avec, cependant, un meilleur résultat pour la cyclophosphamide. L'azathioprine est le moins toxique de ces trois médicaments.

A. NICHOLLS et Collaborateurs (cités par de SEZE : 126)

rapportent les résultats d'une étude portant sur 14 sujets souffrant de polyarthrite rhumatoïde avec vasculite ; 7 sont traités par l'azathioprine (2,5 mg/kg/j) et 7 par un placebo. Ce travail en double aveugle dure 27 semaines.

Les malades recevant l'antimétabolite ne retirent aucun bénéfice.

C.J. SMYTH (130)

administre d'abord en simple aveugle de la cyclophosphamide (dose moyenne : 1,7 mg/kg/j, soit 105 mg/j) à 27 patients polyarthritiques, cela pendant 18 mois. 75 % des cas perçoivent une amélioration des phénomènes inflammatoires.

Un second groupe de 30 malades recevant de la prednisone (7,7 mg/j) est suivi dans un travail en double aveugle durant 8 mois. La dose de cyclophosphamide est de 75 mg/j. En usant des mêmes tests objectifs, un peu moins de 20 % des sujets retirent un bénéfice du traitement.

Par contre, le nombre d'effets secondaires est fort diminué dans ce deuxième groupe, se résumant uniquement à l'apparition d'une hématurie chez un patient.

M.B. UROWITZ et Collaborateurs (147)

traitent 17 malades, affligés de polyarthrite rhumatoïde, en double aveugle, par l'azathioprine (2 à 2,5 mg/kg/j) et un placebo. La période de traitement dure 2 x 16 semaines.

Les auteurs notent une amélioration significative, pendant le traitement immunodépresseur, de l'index articulaire et de la force de préhension ; le temps de latence de l'azathioprine étant de 6 semaines.

Il n'existe, par contre, aucune modification significative de la sérologie rhumatoïde, de la vitesse de sédimentation, et aucun changement radiologique.

La tolérance de l'immunodépresseur est bonne : 13 patients n'ayant eu aucun effet secondaire.

J. WAWRZYNSKA-PAGOWSKA et Collaborateurs (153)

entreprennent de comparer les résultats obtenus chez 175 patients polyarthritiques (stade II, III) avec les sels d'or (53 malades traités pendant 14 semaines), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (67 sujets reçoivent 3 à 4 g par jour d'aspirine durant 14 semaines) et les immunodépresseurs (55 patients reçoivent pendant 8 semaines soit de l'Endoxan* à la dose totale de 1 800 à 6 000 mg, soit du Prorésid* à la dose totale moyenne de 10,96 g).

Les meilleurs résultats sont obtenus avec l'or et les cytotoxiques, mais les effets favorables vont de pair avec des manifestations d'intolérance. Il semblerait que le Prorésid* soit mieux toléré que l'Endoxan*.

1 9 7 4
=====

J.M. GUMPEL et Collaborateurs (59)

entreprennent de comparer les effets de la cyclophosphamide (jusqu'à 150 mg/j) et de l'or, en double aveugle, chez 67 malades dont la polyarthrite rhumatoïde n'est pas contrôlée par les thérapeutiques conventionnelles. Mais, seulement 50 patients seront traités ainsi pendant une année.

Les auteurs observent une amélioration significative de l'état fonctionnel dans les deux groupes, ainsi qu'une diminution de la vitesse de sédimentation. Cependant, les patients sous cyclophosphamide présentent une diminution des douleurs articulaires, une augmentation de la force de préhension et une amélioration de la marche très significatives, ce qui n'est pas retrouvé chez les malades soumis à une chrysothérapie.

Les effets secondaires sont plus fréquents avec la cyclophosphamide, mais n'entraînent aucune suspension de traitement, alors que 3 patients devront stopper la chrysothérapie pour rash.

1 9 7 5
=====

M. BUDIMIR et Collaborateurs (15)

font une étude en double aveugle portant sur 15 patients souffrant de polyarthrite rebelle aux thérapeutiques usuelles. Ces malades sont traités par 200 mg/j de cyclophosphamide et un placebo, chacun administré pendant 14 jours.

La cyclophosphamide a un meilleur effet sur les paramètres cliniques de l'inflammation et l'état fonctionnel des patients que le placebo.

Les auteurs ne relèvent aucun effet secondaire de ce traitement à court terme, hormis un cas de leucopénie à 1 900 leucocytes / mm³.

K.M. GOEBEL et Collaborateurs (55)

administrent de l'azathioprine (1,5 à 2 mg/kg/j) et un placebo, lors d'une étude contrôlée de 2 x 12 semaines, à 30 patients affligés de polyarthrite rhumatoïde classique.

60 % des malades recevant l'antimétabolite présentent une plus grande réduction de la douleur et des signes d'inflammation. Par ailleurs, il existe une chute du taux d'immuno-globulines accompagnant les bons résultats cliniques.

B / TRAVAUX NON CONTROLES

1 9 7 0
=====

F.P. ALEPA et Collaborateurs (1)

administrent 100 à 150 mg/j de cyclophosphamide à 9 malades affligés de polyarthrite rhumatoïde.

Huit malades tirent un très bon ou bon résultat du traitement. La vitesse de sédimentation diminue chez tous les sujets à partir de la 8ème semaine. Les taux de facteur rhumatoïde et d'immunoglobulines décroissent avec le traitement, mais il n'y a pas de corrélation entre le degré de réponse clinique et le degré de dépression immunologique.

G. TAUSCH et Collaborateurs (137)

font état des résultats obtenus avec l'azathioprine (dose d'attaque : 100 à 200 mg/j ; dose d'entretien : 50 à 100 mg/j ; dose totale : 2 à 66 g) chez 73 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La durée du traitement oscille entre 2 et 24 mois. 32 sujets auront une cure d'immunodépresseur supérieure à 10 mois.

Chez 46 malades préalablement cortisonés, il est possible de réduire la corticothérapie chez 14 d'entre eux (soit 30,5 % des cas), mais aucun sevrage complet n'est possible.

Les effets secondaires sont plus nombreux dans le groupe ayant un traitement prolongé.

Les auteurs enregistrent 3 décès survenus pendant le traitement (2 cas de néphrose amyloïde - 1 cas d'atrophie rénale pyélonéphritique) ; ces 3 patients avaient, préalablement, une fonction rénale perturbée.

Par ailleurs, il est possible qu'il y ait une certaine accoutumance à l'azathioprine lors d'administration prolongée.

1 9 7 1
=====

J. ARLET et Collaborateurs (4)

rapportent leur expérience portant sur 41 malades atteints de polyarthrite rhumatoïde résistante aux thérapeutiques habituelles, traités par le chlorambucil (28 cas) ou la cyclophosphamide (13 cas).

Les doses quotidiennes employées sont faibles : 4 à 6 mg de chlorambucil - 50 à 100 mg de cyclophosphamide. La durée du traitement varie de moins de 3 mois à 33 mois.

Les résultats sont bons ou assez bons dans 27 cas (18 avec le chlorambucil, 9 avec la cyclophosphamide); médiocres ou nuls dans 14 cas (10 avec le chlorambucil, 4 avec la cyclophosphamide) dont 8 échecs complets.

La tolérance, à dose modérée, est parfaite dans la moitié des cas, les incidents présentés chez les autres malades étant assez bénins.

L. AUQUIER et Collaborateurs (5)

traitent 10 patients, souffrant de polyarthrite rhumatoïde sévère (résistante aux corticoïdes ou ayant une contre-indication à ces produits), par la cyclophosphamide à la dose de 100 à 200 mg/j pendant 3 semaines (voie intraveineuse), puis à la dose de 25 à 50 mg/j per os le plus longtemps possible.

Les résultats obtenus sont bons dans 4 cas, moyens dans 3 cas et nuls chez les 3 autres patients.

D. BONToux et Collaborateurs (14)

analysent les résultats obtenus, chez 60 sujets présentant une polyarthrite rhumatoïde, avec le chlorambucil (posologie initiale quotidienne : 0,2 mg/kg) sur une période de 1 à 12 mois.

Sont recueillis d'emblée 40 % de bons résultats, 25 % de résultats partiels et 35 % d'échecs. Un contrôle effectué un an après l'abandon du chlorambucil objective la stabilité des rémissions, puisqu'il persiste 60 % de résultats favorables.

Les auteurs soulignent, dans ce travail, l'intérêt du test de transformation lymphoblastique.

J. CAYLA et J. RONDIER (19)

donnent à 67 malades du chlorambucil (posologie en général modérée : 0,1 mg/kg/j) pendant une durée moyenne supérieure à 16 mois.

Ils obtiennent ainsi 58 % de résultats favorables, le temps de latence de l'immunodépresseur oscillant entre 1 et 8 mois (ce dernier chiffre s'explique, en partie, par la faible posologie utilisée).

Sur le plan biologique, il convient de noter la grande fréquence de l'éosinophilie (retrouvée dans 29 cas) et une modification chez 2/3 des patients de la vitesse de sédimentation et de la sérologie rhumatoïde.

La tolérance du produit est assez satisfaisante ; les effets secondaires entraînent 5 interruptions définitives du traitement.

Y. CHAOUAT et Collaborateurs (22)

font état des résultats obtenus avec la cyclophosphamide (150 à 100 mg/j) chez 45 patients affligés de polyarthrite rhumatoïde, traités pendant des périodes allant de 1 mois à 4 ans.

Les auteurs obtiennent 26 bons ou très bons résultats (58 %), 11 résultats assez bons (24 %) et 8 échecs (18 %) ; ce qui représente 82 % de résultats favorables.

Il est intéressant de noter qu'il n'est pas nécessaire d'avoir une chute de la vitesse de sédimentation pour espérer une amélioration clinique, qu'il n'existe pas de corrélation entre leucopénie et résultat clinique, enfin que le temps de latence de l'immunodépresseur est d'au moins 1 mois.

La tolérance de la cyclophosphamide est très médiocre (1 mort par ictère grave fulminant et 2 cancers d'évolution mortelle).

Pour CHAOUAT et Collaborateurs, cet agent alkylant potentialise les corticoïdes et il agit par un mécanisme anti-inflammatoire (l'étude comparée des synoviales objective une disparition des aspects anti-inflammatoires et l'apparition d'une sclérose).

M.G. GRIMALDI et Collaborateurs (57)

étudient les résultats obtenus par l'association vinblastine-cyclophosphamide chez 54 patients polyarthritiques.

Les cytotoxiques sont administrés en dose d'attaque pendant 4 à 6 semaines (cyclophosphamide : 600 à 700 mg par semaine). Seule la cyclophosphamide est utilisée par la suite en tant qu'immunodépresseur d'entretien (posologie : 50 mg/j).

Dans tous les cas, sauf un, il est possible de diminuer les doses de stéroïdes.

P. THORPE et Collaborateurs (139)

rapportent les résultats obtenus avec le chlorambucil (posologie : 0,2 mg/kg/j) chez 2 groupes de patients :

Groupe 1 : 14 sujets atteints de polyarthrite sévère sont suivis pendant 65 semaines. Le sevrage complet en corticoïdes est réalisé chez 9 d'entre eux. Une réduction des stéroïdes de plus de 50 % est possible dans 3 cas. Deux patients ne répondent absolument pas au traitement immunodépresseur.

Groupe 2 : Il comprend 8 patients préalablement non cortisonés. Au début de la cure, en plus du chlorambucil, ils prendront de la prednisone. Après 62 semaines de traitement, alors qu'au début tous ces malades étaient au stade IV, deux se retrouvent au stade I, quatre au stade II et deux au stade III.

La tolérance est médiocre, les auteurs ayant eu dans leur série un cas d'arthrite septique apparue pendant le traitement et deux décès (dont un carcinome pulmonaire chez une grosse fumeuse). Quelle est la part du chlorambucil dans ces décès ? Il est probable que l'agent alkylant a joué un rôle dans l'évolution du cancer pulmonaire.

G. VIGNON et J.C. BIED (149)

joignent leurs résultats personnels à ceux de la littérature en ce qui concerne l'utilisation de la cyclophosphamide et du chlorambucil dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Les auteurs obtiennent, sur 21 malades traités par le chlorambucil (8 à 12 mg/j pendant 3 à 6 semaines, puis 4 à 6 mg par la suite, ce qui donne 1 000 à 2 500 mg comme dose totale), 9 résultats favorables et 12 insuffisants.

Sur les 20 patients prenant la cyclophosphamide (à la posologie oscillant de 300 à 600 mg/semaine pour aboutir à une dose totale comprise entre 4 et 20 g), sept retirent un résultat favorable et treize un résultat insuffisant.

En comparant les différents immunodépresseurs, les auteurs ne retiennent, quant aux résultats, aucune différence statistiquement significative entre agents alkylants et antimétabolites. Le pourcentage de succès obtenu avec la cyclophosphamide est significativement meilleur que celui du chlorambucil.

1 9 7 2
=====

H.L.F. CURREY (35)

relate l'expérience de ses Collaborateurs qui ont suivi pendant 30 mois les patients traités par l'azathioprine dans l'étude initiale de MASON et Coll. (1969).

Il ressort que le maximum de diminution des corticoïdes est obtenu pendant les 12 premiers mois d'Imurel*. La possibilité d'utiliser de plus petites doses de stéroïdes se maintient après l'arrêt de l'azathioprine. Par contre, cet antimétabolite demeure inefficace chez 30 % des patients et n'exerce aucun effet protecteur sur les détériorations radiologiques.

Les effets secondaires rencontrés sont peu gênants.

H. GEIDEL et B. DÖGE (51)

présentent les résultats obtenus avec la cyclophosphamide chez 26 sujets polyarthritiques (stade II à IV) répondant mal aux thérapeutiques usuelles.

Après un traitement d'attaque intensif (200 mg/j), la posologie quotidienne est ramenée à 50 à 150 mg/j pendant une durée de 4 à 24 mois.

Treize patients manifestent une rémission partielle clinique et biologique, et trois ne bénéficient que d'une amélioration clinique.

Les auteurs préconisent une cure d'immunodépresseur assez longue, à cause d'un rebond de la maladie apparaissant entre la 4ème et la 6ème semaine.

I. KRAMPAC (74)

traite 40 malades affligés de polyarthrite rhumatoïde par 12 mg/j de chlorambucil.

Cet immunodépresseur semble donner de bons résultats dans toutes les formes graves de la maladie, à condition qu'il soit administré jusqu'à la rémission.

L'auteur estime que ce produit est mieux toléré que les autres cytotoxiques.

N. THUMB et Collaborateurs (140)

dans leur étude, contrôlent 29 patients, 21 mois après l'arrêt d'une cure d'azathioprine, de chlorambucil ou de procarbazine (Natulan*).

Un tiers des patients conserve un bénéfice total ou au moins égal à 50 %. Une réduction des doses de corticostéroïdes de 3,72 mg/j après procarbazine, et de 5,3 mg/j après chlorambucil a pu être obtenue.

Les auteurs ne signalent aucun accident à long terme.

1 9 7 3
=====

K. MIEHLKE (102)

lors du Symposium International de Genève, rapporte les effets du Prorésid* dans un traitement intensif et court ; 155 patients, affligés de polyarthrite rhumatoïde très active, reçoivent 800 mg/j de Prorésid* pendant 21 jours. L'index de Lansbury sert à évaluer les résultats.

Les auteurs obtiennent 44,5 % de bons résultats, 49 % de résultats moyens et 5,9 % d'échecs. 30 % des malades présentent des manifestations secondaires.

G. TAUSCH et W. SIEGMETH (138)

utilisent l'azathioprine (dose initiale : 100 - 150 mg/j ; dose d'entretien : 50 - 100 mg/j) chez 25 malades souffrant de polyarthrite rhumatoïde érosive. La durée du traitement oscille entre 18 et 38 mois. La progression de la maladie a pu être empêchée chez 12 patients.

Les auteurs ont montré, par ailleurs, que l'azathioprine ne retarde en aucune manière les lésions radiologiques. De plus, il n'y a pas d'induction particulière de la génèse de l'amyloïdose sous l'action de cette antipurine, et une amyloïdose préexistante n'est pas accélérée par l'azathioprine.

Les effets secondaires touchent la moitié des patients, mais restent bénins. La moelle osseuse, examinée chez 8 sujets, ne montre aucune altération particulière.

P. TRUHLAR et Collaborateurs (144)

font état de leur expérience du Cytemb na* (acide brom brique) utilisé par voie intra-veineuse, à raison de 200 à 300 mg/j jusqu'à la dose totale moyenne de 7,3 g. 25 malades polyarthritiques (stade II   IV) font l'objet de cette étude.

Douze patients présentent une amélioration notable (dont 4 rémissions complètes pendant plus d'une année) et huit une légère amélioration. Les effets secondaires rapportés dans ce travail semblent peu importants.

G. VIGNON (151)

rapporte, lors du Symposium de Genève, des résultats complémentaires à ceux de 1971. Sur 53 polyarthrites rhumatoïdes classiques, traitées par la cyclophosphamide et le chlorambucil, l'auteur collige 40 % de bons résultats, 25 % de résultats incomplets et 35 % d'échecs liés, en général, à des arrêts précoces dus aux accidents qui sont nombreux et parfois graves.

1 9 7 4
=====

E.R. HURD et M. ZIFF (65)

administrent pendant 10 mois de la cyclophosphamide (dose moyenne : 121 mg/j) à 9 malades ayant une polyarthrite rhumatoïde.

Une diminution significative de l'index articulaire est retrouvée chez 8 d'entre eux après 2 mois d'immuno-dépresseur.

Les auteurs ont, par ailleurs, mis en évidence une chute significative des petits lymphocytes et des monocytes après 60 jours de traitement. Ceci les conduit à penser que le taux de ces éléments peut guider la posologie.

1 9 7 5
=====

B. BOGDANIKOWA et Collaborateurs (12)

analysent les résultats obtenus avec différents immunodépresseurs chez 133 malades présentant un lupus érythémateux disséminé et 138 une polyarthrite rhumatoïde.

Les auteurs obtiennent 68 % de rémissions complètes ou partielles chez les sujets lupiques, contre 61 % chez les malades polyarthritiques.

Les manifestations secondaires sont sévères, mais il ressort que l'azathioprine, comparée aux autres cytotoxiques, engendre le minimum d'effets indésirables.

Y. CHAOUAT et Collaborateurs (23)

relatent leur expérience depuis douze ans de la cyclophosphamide dans 120 cas de rhumatismes inflammatoires.

Les auteurs insistent sur la sévérité des accidents rénaux, digestifs, hépatiques, infectieux et des possibilités de cancérisation (2 cas de néoplasie induite, 2 cas d'affection hématologique maligne). Il est nécessaire d'entreprendre des traitements courts.

D. GROSS et Collaborateurs (58)

font état des effets à long terme rencontrés chez 26 malades ne répondant pas aux thérapeutiques usuelles et traités par la cyclophosphamide (dose quotidienne : 50 - 150 mg ; dose totale moyenne : 53,4 g ; durée moyenne de traitement : 15,4 mois).

Ils enregistrent une chute de la vitesse de sédimentation et une diminution du taux de leucocytes (chez 21 patients). La valeur du taux d'hémoglobine demeure inchangée. La cure immunodépressive a dû être stoppée définitivement 4 fois.

T. HUNTER et Collaborateurs (62)

reprennent l'étude initiale de UROWITZ (147) portant sur 17 malades. L'analyse des mêmes paramètres montre, qu'après 40 mois, l'azathioprine exerce un effet favorable sur la maladie, mais il n'y a, par contre, aucune rémission complète. La dose d'immunodépresseur a pu être ramenée à 1,5 mg/kg/j après 40 mois. Dans certains cas, l'arrêt du produit est suivi d'une réactivation de la maladie, nécessitant alors la reprise du traitement.

La tolérance est bonne. Les auteurs mentionnent cependant la possibilité d'anomalies chromosomiques.

N.V. JARLOV et K. SORENSEN (67)

présentent les résultats obtenus chez 100 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, traités par la cyclophosphamide (dose moyenne : 50 mg/j ; durée du traitement : quelques mois à 5 ans).

Une diminution du diamètre des articulations interphalangiennes proximales, une chute des valeurs du Waaler-Rose et de la vitesse de sédimentation sont obtenues pendant le traitement. Pour les auteurs, la cyclophosphamide doit être utilisée après échec des autres thérapeutiques.

D. MARIN (95)

utilise des sonophorèses à la cyclophosphamide (200 à 400 mg par application locale de 3 à 10 mn ; durée du traitement : 3 à 4 jours) chez 112 patients polyarthritiques.

L'auteur obtient 58 % de bons résultats. L'amélioration persiste 2 à 3 mois après l'arrêt du traitement chez 10 patients.

Z. MATEJOVSKY et P. TRUHLAR (98)

font état des effets entraînés par l'utilisation du Cytembena* chez 34 malades atteints de polyarthrite rhumatoïde, 25 de pelvispondylite rhumatismale et 7 de polymyosite. La posologie quotidienne est de 200 à 300 mg (dose totale moyenne : 7 g).

67 % des patients polyarthritiques et 60 % de ceux atteints de spondylarthrite présentent une amélioration objective. Le succès est de 100 % dans le groupe des polymyosites. Des manifestations d'intolérance sont retrouvées dans 17 % des cas.

J.C. RENIER et Collaborateurs (111)

dans une étude portant sur 78 malades polyarthritiques, présentent les résultats dus à l'emploi du chlorambucil (12 mg/j en dose d'attaque, puis 8 à 6 mg/j par la suite) et de la cyclophosphamide (100 mg/j puis 50 mg/j). Le recul est supérieur à 4 ans, et le traitement a été poursuivi, chez 27 sujets, pendant 4 à 8 ans.

Sur le plan biologique, il existe une grande variabilité de la réponse leucopéniente selon les patients. Toutefois, il n'y a pas de bons résultats en l'absence d'une baisse de la leucocytose initiale d'au moins 30 à 40 %. La vitesse de sédimentation est ralentie dans les bons résultats. Le traitement immunodépresseur paraît capable d'arrêter ou de ralentir les destructions articulaires.

A la posologie utilisée, les complications à court terme ont été peu nombreuses, mais à long terme la responsabilité des immunodépresseurs ne peut être exclue pour deux décès (infection pulmonaire et sigmoïdite) et est probable pour deux cas de cancer (lymphosarcome et réticulosarcome).

K. SEIDEL et E. TANNER (120)

analysent les effets à long terme des immunodépresseurs sur 70 polyarthrites rhumatoïdes. La durée du traitement varie entre un mois et demi et cinq mois et demi.

32,5 % des malades présentent une amélioration un an après l'arrêt du traitement.

Des études comparatives sur l'action du Trénimon* et de l'or révèlent une supériorité statistiquement significative pour les sels d'or.

N. THUMB et W. VORMITTAG (141)

traitent 60 patients polyarthritiques par l'une ou, occasionnellement, plusieurs des substances suivantes : azathioprine, chlorambucil, procarbazine, cyclophosphamide, mannitol moutarde.

Ils obtiennent 50 % de très bons ou bons résultats. Les meilleurs effets reviennent au chlorambucil (traitement à long terme) et à la procarbazine (traitement à court terme).

Un contrôle effectué chez 52 patients, un à cinq ans après l'arrêt de la cure immunodépressive, ne décèle aucune suspicion de cancérisation.

Une étude chromosomique pratiquée chez 21 malades objective un plus grand pourcentage d'aberrations chez ceux qui prirent la cyclophosphamide et la procarbazine, alors que l'azathioprine n'engendre aucune lésion précise.

1 9 7 6
=====

R.S. PINALS (107)

administre, à 25 patients polyarthritiques, de l'azathioprine à la dose moyenne de 1,4 mg/kg/j pendant un minimum de 20 semaines. Quatorze sujets retirent un effet favorable du traitement, et les lésions de vasculite, initialement présentes chez 3 malades, régressent. Malheureusement, 2 cas de néoplasie sont à déplorer après 4 et 9 mois de traitement.

Dans cette rétrospective de la littérature depuis 1970, nous avons colligé 16 travaux contrôlés et 30 non contrôlés. Les résultats obtenus lors des enquêtes contrôlées sont, à l'exception de deux d'entre elles (NICHOLLS et LIDSKY), positifs et confirment l'impression favorable des études non contrôlées qui, dès 1962, ont affirmé l'efficacité du traitement immunodépresseur sur le cours évolutif de la polyarthrite rhumatoïde.

CHAPITRE V

RESULTATS CLINIQUES

Les paramètres permettant d'analyser les résultats cliniques et les classifications proposées varient d'une étude à l'autre. Certains auteurs incluront, dans leurs bons résultats, une amélioration clinique et biologique (ARLET : 4 ; CHAOUAT : 22 ; FOSDICK : 47), d'autres ne tiendront compte que de phénomènes cliniques, objectifs et subjectifs (RENIER : 111), ce qui rend peu aisée la comparaison des différents travaux.

Aussi, nous essaierons de considérer essentiellement deux types de résultats :

- FAVORABLES
- DEFAVORABLES

A / EFFETS CLINIQUES OBTENUS AVEC LE CHLORAMBUCIL

1 - Exposé des résultats

KAHN et de SEZE (68) publient, en 1971, les résultats globaux obtenus lors d'une enquête nationale groupant 15 études françaises et totalisant ainsi 528 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : 127 malades (soit 24 %) tirent un excellent résultat du traitement au Chloraminophène*, 132 (soit 25 %) un bon résultat, 162 (soit 31 %) un effet moyen ou discutable et 107 (soit 20 %) un résultat nul.

VIGNON et BIED (149) recueillent dans la littérature sur un total de 220 patients polyarthritiques, 52 % de résultats favorables et 48 % de défavorables.

Nous avons colligé, à partir de différentes publications parues depuis 1971, des résultats portant sur 409 malades polyarthritiques traités au chlorambucil. 242 cas sont favorablement influencés (soit 59 %) et 167 patients retirent un effet discutable, voire même un échec (soit 41 %). Ces résultats globaux sont détaillés dans le tableau 5 ci-après.

AUTEURS	ANNEES	REFERENCES	NOMBRE DE MALADES	RESULTATS FAVORABLES	RESULTATS DEFAVORABLES
ARLET	1971	4	28	18	10
BONTOUX	1971	14	60	39	21
CAYLA	1971	19	65	38	27
KAHN	1971	68	140	73	67
THORPE	1971	139	14	12	2
VIGNON	1973	151	29	11	18
RENIER	1975	111	73	50	23
Total			409	241 (59 %)	168 (41 %)

Tableau 5 : CHLORAMBUCIL

=====

2 - Commentaire des résultats

L'efficacité du chlorambucil sur la polyarthrite rhumatoïde classique apparaît, à la lumière des résultats énoncés ci-dessus, indiscutable. De plus, de SEZE (122) retrouve un effet bénéfique du Chloraminophène* (associé à la D-pénicillamine) sur 5 polyarthrites rhumatoïdes compliquées d'angéite nécrosante, l'évolution de la complication vasculaire ayant été rapidement stoppée.

- Le temps de latence du chlorambucil est de 8 à 12 semaines pour RENIER (111) et de 1 à 8 mois pour CAYLA (19), la lenteur d'action de l'immunodépresseur étant, dans cette étude, attribuable à la faible posologie utilisée (0,1 mg/kg/j). En général, à la dose de 0,2 mg/kg/j, soit 12 mg/j, nous pouvons admettre que le chlorambucil est actif au bout de 2 à 3 mois maximum.

- La réduction de la corticothérapie représente un critère appréciable d'efficacité du traitement immuno-dépresseur. THORPE (139), dans sa série de 14 malades, réussit 9 sevrages complets et 3 diminutions supérieures à 50 %. Dans le travail de RENIER (111), sur 59 patients cortisonés et soumis aux immunodépresseurs, 19 peuvent cesser complètement la corticothérapie et 31 peuvent la réduire d'au moins 50 %.

- Un facteur de succès non négligeable semble être dû à la dose reçue de chlorambucil. A cet égard, KAHN (68) affirme la nette supériorité des traitements intensifs : en employant 0,2 mg/kg/j pendant 6 à 12 mois, il obtient 70 % de résultats favorables, contre 25 % à posologie plus faible. Lors de l'enquête "multicentre" de 1971, les moins bons résultats semblaient obtenus par les auteurs ayant adopté un schéma de traitement non intensif. Pour RENIER (111), si la dose totale de chlorambucil reçue pendant les 5 premiers mois est supérieure ou égale à 18 mg/kg, on n'enregistre que des bons résultats. L'auteur pose la question de savoir si les échecs ne sont pas dus à une insuffisance quantitative de chlorambucil.

Cependant, CAYLA et RONDIER (19), comparant leurs résultats obtenus avec une faible posologie (0,1 mg/kg/j) à ceux des travaux usant de dose quotidienne élevée (0,2 mg/kg/j), constatent que la fréquence de leurs échecs n'est que légèrement plus élevée. Cette efficacité des cures à posologie faible est corroborée par d'autres auteurs (ARLET et Coll. : 4).

Néanmoins, il nous semble raisonnable d'admettre que les résultats incomplets avec simple amélioration passagère de la douleur répondent, en général, à des posologies faibles.

- La stabilité des rémissions observées avec le chlorambucil semble être satisfaisante (BONTOUX : 14 ; KAHN : 69 ; RENIER : 111), pouvant aller jusqu'à 10 ans (KAHN et de SEZE : 69). Il apparaît donc logique de cesser le traitement lorsqu'est obtenue la rémission complète, et d'utiliser, lors des rechutes éventuelles, des cures itératives qui ont, pour KAHN et de SEZE, un succès superposable à celui de la cure initiale.

- Enfin, on ne retrouve pas, en général, de corrélation entre qualité des résultats cliniques et ancienneté de la polyarthrite rhumatoïde, sexe et âge du patient.

B / EFFETS CLINIQUES OBTENUS AVEC LA CYCLOPHOSPHAMIDE

1 - Exposé des résultats

En 1971, VIGNON et BIED (149) regroupent dans la littérature 197 cas de polyarthrite rhumatoïde traités par la cyclophosphamide ; 129 patients, soit 65 %, ont bénéficié d'un effet favorable.

- A partir de différents travaux publiés depuis 1971, nous retrouvons, sur un ensemble de 138 malades polyarthritiques, 94 résultats favorables (soit 68 %) et 44 effets défavorables (soit 32 %). Le détail de ces résultats globaux se trouve dans le tableau 6 ci-après.

- La stabilité des émissions est assurée par le chloramphicol, lequel agit satisfaisamment (RONTONX : 14) ; KAHN : 69 ; RENTIER : 111). pouvant aller jusqu'à 10 ans (KAHN : 69 ; de SEZE : 69). Il apparaît donc que les effets du traitement sont obtenus, la rémission complète, et d'ailleurs, lors des recrudescences éventuelles, des cures itératives ont été, pour KAHN et de SEZE, un succès.

- Enfin, on ne retrouve pas, en général, de complications autre qu'une durée des symptômes cliniques et une atteinte de la polyarthrite rhumatoïde, sans que les

B - EFFETS CLINIQUES OBTENUS AVEC LA CYCLOPHOSPHAMIDE

En 1971, VIGNON et BIED (149) rapportent dans leur cas de polyarthrite rhumatoïde traitée par la cyclophosphamide : 129 patients, soit 62,04 % de guérison d'un effet favorable.

En 1971, nous rapportons, sur un ensemble de 128 malades, les résultats obtenus. Le tableau ci-dessous résume les résultats globaux de l'ensemble des malades.

AUTEURS	ANNEES	REFERENCES	NOMBRE DE MALADES	RESULTATS FAVORABLES	RESULTATS DEFAVORABLES
ARLET	1971	4	13	9	4
AUQUIER	1971	5	10	7	3
CHAOUAT	1971	22	45	37	8
GEIDEL	1972	51	26	16	10
VIGNON	1973	151	24	10	14
HURD	1974	65	9	8	1
RENIER	1975	111	11	7	4
Total			138	94 (68 %)	44 (32 %)

Tableau 6 : CYCLOPHOSPHAMIDE
=====

- Par ailleurs, nous avons relaté, dans le chapitre IV, les conclusions de huit travaux contrôlés parus depuis 1970 (BUDIMIR : 15 ; C.C.C. of A.R.A. : 29 - 30 ; GUMPEL : 59 ; LIDSKY : 84 ; SMYTH : 130 ; TOWNES : 143 ; WAWRZYNSKA : 153). Tous, sauf un (LIDSKY), ont conclu à l'efficacité de cet agent alkylant.

2 - Commentaire des résultats

Ainsi, nous constatons l'existence d'un pourcentage élevé de succès obtenus avec la cyclophosphamide (≥ 65 %) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde classique. Ce cytotoxique semble avoir une efficacité supérieure à celle de l'or (GUMPEL : 59) et même à celle de l'azathioprine (MASON : 97). D'autre part, CHAOUAT (22) observe également son action bénéfique sur une polyarthrite compliquée d'angéite.

- Le délai d'amélioration clinique, à savoir le temps de latence de l'Endoxan*, apparaît excessivement court pour beaucoup d'auteurs, compris entre 14 et 28 jours (ARLET : 4 ; AUQUIER : 5 ; BUDIMIR : 15 ; CHAOUAT : 22), mais il y a néanmoins intérêt à utiliser une cure assez longue. A cet égard, GEIDEL (51) objective un rebond de la maladie rhumatoïde entre la 4ème et la 6ème semaine de traitement.

- L'effet favorable de cet alkylant se répercute naturellement sur les doses quotidiennes de prednisone. C'est ainsi que CHAOUAT (22) réussit, chez 18 de ses 22 patients corticodépendants, à ramener la prise de prednisone en dessous de 5 mg/j. Dans l'analyse de FOSDICK (48) portant sur 30 malades cortisonés, la posologie moyenne de prednisone passe de 8,3 mg/j avant Endoxan* à 3,4 mg/j après la cure immunodépressive.

- Comme pour le chlorambucil, le bon résultat clinique est, pour une grande part, fonction de la dose de cyclophosphamide administrée. Les posologies quotidiennes élevées (150 mg) induisent de meilleurs effets que les posologies faibles à 10 mg ou même 75 mg/j (C.C.A. of A.R.A. : 29 - 30). La seule étude contrôlée négative (LIDSKY : 84) résulte de l'emploi de 50 à 75 mg d'Endoxan* par jour pendant un an.

Cependant, signalons le travail réalisé par JARLOV (67) qui, dans une étude portant sur 100 polyarthrites rhumatoïdes, objective une régression des phénomènes inflammatoires grâce à une dose moyenne de 50 mg/j administrée pendant une durée de quelques mois à 5 ans.

- La durée des rémissions peut aller, pour plusieurs auteurs, jusqu'à 33 mois (CHAOUAT : 22 ; FOSDICK : 48).

- Il est intéressant de remarquer qu'il n'apparaît y avoir aucun avantage à associer chlorambucil et cyclophosphamide : d'autre part, dans l'étude de RENIER (111), l'Endoxan* s'est révélé efficace 6 fois sur 10 échecs du chlorambucil.

On ne retrouve pas de corrélation évidente entre amélioration clinique et âge, sexe du patient et ancienneté de la maladie.

- Signalons enfin, pour mémoire, l'utilisation de l'Endoxan* en sonophorèse (MARIN : 95). Les résultats ne nous apparaissent pas, à priori, meilleurs que ceux résultant d'une infiltration stéroïdienne.

Une remarque s'impose quant à l'action des deux agents alkylants, Endoxan et Chloraminophène*, sur les lésions radiologiques. Il semble que ces produits soient susceptibles d'éviter, ou tout au moins de ralentir, l'évolution de l'atteinte radiologique (C.C.C. of A.R.A. : 29 ; RENIER : 111).*

C / EFFETS CLINIQUES DUS A L'AZATHIOPRINE

1 - Enoncé des résultats

- GALENS et Coll. (50) utilisent les premiers la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine (75 à 150 mg/j) dans le traitement de deux patients affligés de polyarthrite rhumatoïde. Ils obtiennent un résultat partiel.

- En 1965, LORENZEN (91) traite par l'azathioprine 11 malades polyarthritiques ; 8 d'entre eux en retirent un bénéfice notable.

- MOENS et BROCTEUR (103) emploient l'azathioprine (2,5 mg/kg/j) associée quelques fois à l'actinomycine chez 12 sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde. Huit améliorations cliniques sont observées.

Telles sont les trois publications historiques concernant l'emploi de l'azathioprine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. On pouvait dès lors subodorer l'action favorable de cet antimétabolite sur ce rhumatisme inflammatoire.

En 1966, LIEVRE (85) présente, à la Ligue Française contre le Rhumatisme, son expérience portant sur 10 cas ; l'azathioprine est utilisée à forte dose (400 mg/j la 1^{ère} semaine, 200 mg les jours suivants) et en cure courte (2 mois maximum). Quatre malades répondent favorablement.

CIRLA (25) traite 20 rhumatismes inflammatoires (17 polyarthrites rhumatoïdes, 2 maladies de Still et un syndrome de Sjögren) par l'Imurel* ; il obtient 40 % de bons résultats. Pour sa part, PINALS (107) observe que 56 % des malades retirent un soulagement du traitement à l'azathioprine (dose moyenne : 1,4 mg/kg/j).

CURREY (35) estime à 30 % le nombre de patients demeurant insensibles à cet immunodépresseur.

Les études contrôlées effectuées depuis 1969 sont, à notre connaissance, au nombre de 6 (GOEBEL : 55 ; LEVY : 82 ; MASON : 96 et 97 ; NICHOLLS : 126 ; UROWITZ : 147). Une seule (NICHOLLS), portant sur 7 cas de polyarthrite rhumatoïde avec angéite maligne, se révèle négative ; l'inefficacité du traitement porte sur la complication vasculaire.

Sur une rétrospective des principaux travaux non contrôlés, VIGNON et BIED (149) comptent 82 résultats favorables sur un ensemble de 149 malades, soit 55 % d'effets positifs.

2 - Commentaire des résultats

L'azathioprine donne plus de 50 % de résultats favorables et possède une efficacité comparable à celle de l'or (MASON : 97).

- Le temps de latence de cet antimétabolite est de 6 semaines pour UROWITZ (147).

Il semble que, même les petites doses (1,5 mg/kg/j) entraînent une amélioration clinique appréciable de la polyarthrite rhumatoïde sévère (HUNTER : 62).

On peut toutefois regretter qu'il n'existe pas d'étude contrôlée affirmant ou infirmant l'efficacité de l'Imurel* à faible posologie.

En tous les cas, il apparaît peu utile d'administrer plus de 2,5 mg/kg/j d'azathioprine.

- La corticothérapie quotidienne est influencée par cet antimétabolite. Le plus bel exemple nous est exposé dans le travail en double aveugle effectué par MASON et Coll. (96) : chez 25 patients corticodépendants ils obtiennent, au bout d'une année de traitement, une chute de 36 % de la prise journalière de stéroïdes.

Les résultats de TAUSCH (137) corroborent, en partie, ceux de MASON, mais cet auteur autrichien n'enregistre aucun sevrage complet.

CURREY (35), pour sa part, note qu'il est possible de maintenir cette réduction de la posologie stéroïdienne, même 18 mois après l'arrêt de l'Imurel*.

A la charge de l'azathioprine, nous devons admettre néanmoins qu'il y a peu de rémissions complètes et que des réactivations du rhumatisme inflammatoire ont été décrites après l'arrêt de l'immunosuppresseur (GALENS : 50 ; HUNTER : 62). Par ailleurs, les lésions radiologiques ne semblent être, en aucune manière, modifiées par l'antipurine (CURREY : 35 ; TAUSCH : 138).

Il convient enfin de noter que l'Imurel* peut parfois venir à bout des syndromes néphrotiques observés chez quelques malades soumis à une D-pénicillaminothérapie (BERRY : 8).

D / QUELQUES RESULTATS OBTENUS AVEC D'AUTRES IMMUNODEPRESSEURS

- SEIDEL (120) affirme la supériorité des sels d'or sur le Trénimon*.

- MATEJOWSKY (98) abonde dans le sens de TRUHLAR (144) en notant 67 % d'amélioration chez des patients polyarthritiques traités par le Cytembena* à la dose quotidienne de 200 à 300 mg (dose totale : 7 g).

- Enfin, MIEHLKE (102), employant le Prorésid* chez 155 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, obtient plus de 90 % de bons et moyens résultats.

Certains faits semblent admis de façon concordante :

- Alkylants et antipurines exercent une influence favorable sur la polyarthrite rhumatoïde, avec cependant une meilleure action de la cyclophosphamide.

Par contre, il n'apparaît pas de différence marquée entre les résultats obtenus avec le chlorambucil ou l'azathioprine.

- Il semble que le temps de latence soit inférieur à un mois pour l'Endoxan* et égal à 2 mois environ pour le chlorambucil et l'azathioprine. Mais les résultats sont susceptibles de s'améliorer jusqu'à un an de traitement. Au delà de ce laps de temps, la prolongation du traitement ne semble plus guère apporter de bénéfice.

- Au moins, avec les agents alkylants, où cela a été vérifié, il apparaît que l'efficacité soit liée à une dose quotidienne minimum.

- Les rechutes à l'arrêt du traitement semblent, plus volontiers, être l'apanage de l'azathioprine.

- Les alkylants sont susceptibles de freiner l'évolution radiologique.

CHAPITRE VI

RESULTATS BIOLOGIQUES

Au cours d'un traitement immunodépresseur, certains examens biologiques de surveillance doivent être pratiqués régulièrement : vitesse de sédimentation, numération et formule sanguines. En dehors de ceux-ci, des paramètres immunologiques, tels les taux de facteur rhumatoïde et d'immunoglobulines, ont été mesurés par bon nombre d'auteurs en cherchant à relier en général leurs modifications avec les bons résultats cliniques.

Nous étudierons d'abord les variations éventuelles de la vitesse de sédimentation et des éléments figurés du sang ; ensuite, seront envisagées les fluctuations de la sérologie rhumatoïde, des immunoglobulines et des tests d'immunité retardée.

A / LA VITESSE DE SEDIMENTATION

Ce test non spécifique de l'inflammation permet de suivre l'évolution du processus inflammatoire.

1 - Evolution sous chlorambucil

Il semble que tous les auteurs utilisant cet agent alkylant s'accordent à trouver une baisse de la vitesse de sédimentation dans environ 2/3 des cas (CAYLA : 19). Mais, il existe quelques légères divergences quant au parallélisme avec les résultats cliniques. En effet, pour SAUVEZIE (117), la vitesse de sédimentation se stabilise à un niveau supérieur à la normale, même dans les bons résultats cliniques, alors que KAHN (68) estime qu'après un traitement de 6 à 12 mois les bons résultats voient leur vitesse de sédimentation se normaliser.

Quoi qu'il en soit, on peut admettre qu'il existe une bonne concordance entre ralentissement de la sédimentation érythrocytaire et résultat clinique (RENIER : 111), même si ce paramètre biologique ne diminue pas autant que l'aurait laissé espérer l'évolution clinique favorable.

2 - Evolution sous cyclophosphamide

Dans la plupart des travaux, on retrouve une diminution de la vitesse de sédimentation sous l'action de ce cytotoxique : GROSS (58) affirme que les valeurs de ce paramètre passent de 58,8 mm (1ère heure) à 39,1 mm, et ALEPA (1) constate que cette baisse se produit dès la 8ème semaine de traitement.

Cependant, certains ne voient aucune normalisation de ce test biologique (AUQUIER : 5) et, à faible dose (50 à 75 mg/j), l'influence de cet alkylant sur la sédimentation globulaire serait discutée : les uns affirmant son efficacité (JARLOV : 67), les autres la niant (LIDSKY : 84). De plus, GUMPEL (59), lors d'une étude comparée opposant l'or à la cyclophosphamide, met en évidence une plus grande action des sels d'or sur ce test de l'inflammation.

Enfin, il apparaît que la chute de la vitesse de sédimentation ne soit pas nécessaire pour espérer une amélioration clinique, mais, lorsqu'elle se produit, l'amélioration clinique va de pair (CHAOUAT : 22).

3 - Evolution sous azathioprine

Là encore, la diminution des valeurs de sédimentation globulaire semble être de règle dans plus de 50 % des cas. HUNTER (62) enregistre une chute de 25 % par rapport au chiffre initial (72 mm à 54 mm la 1ère heure). LIEVRE (85) rapporte, par contre, des augmentations de ce paramètre une semaine après le début du traitement ; de tels faits ont d'ailleurs été mentionnés avec les agents alkylants (VIGNON : 149).

De bons résultats cliniques peuvent exister également sans modification de la vitesse de sédimentation.

En conclusion, ce test biologique est favorablement influencé dans bon nombre de cas traités par les immunodépresseurs (alkylants et antipurine), et il semble exister, en général, une bonne concordance entre diminution de la vitesse de sédimentation et résultat clinique.

B / LES ELEMENTS FIGURES DU SANG

1 - Les hématies - Le taux d'hémoglobine

Exceptés les cas d'anémie signalés dans la littérature en tant qu'accidents, la lignée rouge ne semble pas très affectée par le traitement immunodépresseur. En effet, bien que CAYLA (19) constate, dans sa série de patients soumis au chlorambucil, 18 statu quo, 25 chutes de globules rouges et 14 augmentations du taux d'érythrocytes, la plupart des auteurs n'enregistre aucune modification du taux d'hémoglobine (FOSDICK : 47 ; GROSS : 58 ; MASON : 96). Au contraire, l'anémie hypochrome caractéristique souvent retrouvée dans la polyarthrite rhumatoïde, se répare souvent de façon spectaculaire.

2 - Les leucocytes

Ils ne demeurent pas indifférents à l'action des cytotoxiques, qu'ils soient antimétabolites ou alkylants (HUNTER : 62 ; STRONG : 135).

Une chute du taux des globules blancs de 20 % est mentionnée par UROWITZ (147) avec l'azathioprine, tandis que KAHN (68) constate què la plupart de ses malades voient leur taux de leucocytes diminuer de 50 % en quelques mois sous chlorambucil.

La signification de la leucopénie demeure diversement appréciée : pour FOSDICK (47), elle constitue un guide empirique qui permet de fixer la posologie dite de sécurité, alors que KAHN (68) la considère, lorsqu'elle apparaît précocément, comme signe de mauvais augure souvent annonciateur d'un résultat clinique peu satisfaisant.

- Parmi les utilisateurs du chlorambucil, CAYLA (19) observe un certain parallélisme entre importance de la leucopénie et fréquence des améliorations cliniques. A l'opposé, KAHN (69) ne trouve aucune corrélation entre bon résultat clinique et chute des leucocytes. Enfin, RENIER (111) insiste avec pertinence sur l'extrême diversité de la réponse leucopénisante d'un patient à l'autre.

Il semble maintenant bien admis que la chute des lymphocytes circulants sous chlorambucil n'est pas élective, la diminution des polynucléaires venant s'y associer (de SEZE : 123), et que la lymphopénie, assez paradoxalement, est indépendante des résultats cliniques (CAYLA : 19).

- Avec la cyclophosphamide, on observe une chute des lymphocytes. En faisant une étude comparative des lymphocytes de patients, polyarthritiques traités par l'Endoxan*, polyarthritiques non traités par les immunosuppresseurs, et de sujets sains, CLEMENTS (27) objective une diminution du nombre absolu de lymphocytes B et T pendant la cure immunosuppressive, ainsi qu'une augmentation de taille des lymphocytes après 3 à 6 mois de traitement.

HURD et ZIFF (65) précisent que ce sont les petits lymphocytes qui voient leur taux diminuer de manière plus marquée. En effet, cette dépression lymphocytaire apparaît après 2 mois de cyclophosphamide et s'accroît jusqu'au 5ème mois de traitement où elle atteint 80 à 90 % de la valeur initiale. Pour ces auteurs, les taux de petits lymphocytes et de monocytes devraient guider la posologie.

Enfin, FOSDICK (47) estime qu'il n'y a pas de corrélation entre lymphopénie et résultat clinique.

- Dans le groupe employant l'azathioprine, nous relevons également une diminution lymphocytaire (HUNTER : 62) affectant de la même manière lymphocytes B et T (YU : 156).

Avant de clore cette perspective des modifications leucocytaires imputables aux cytotoxiques, il nous paraît intéressant de signaler l'éosinophilie mentionnée dans certains travaux. CAYLA (19) constate que sur 67 patients, le taux d'éosinophiles est augmenté dans 29 cas, et il dépasse 10 % chez 6 malades qui, fait troublant, ont tous bénéficié d'une amélioration clinique notable. MACKIEWICZ (94) rapporte une élévation des éosinophiles apparaissant après 2 semaines d'Imurel* et persistant 6 semaines.

3 - Les plaquettes

Elle sont peu ou pas influencées par les immunodépresseurs (CAYLA : 19 ; MASON : 96). Cependant, la possibilité de quelques thrombopénies accidentelles n'est pas à exclure (ARLET : 4 ; LEVY : 82). Par ailleurs, BOGDANIKOWA (13), au Congrès Européen d'Helsinki en 1975, fait état de l'action de l'Imuran* qui inhibe l'agrégation plaquettaire, mais ne modifie en aucune manière l'adhésivité plaquettaire.

Nous constatons que les immunodépresseurs agissent préférentiellement sur les éléments blancs de l'hémogramme, et que, mis à part le chlorambucil, ils influencent électivement le taux de lymphocytes circulants.

La question de savoir s'il y a corrélation entre résultat clinique et pourcentage de leucocytes reste sujette à discussion, nous ne trancherons pas en faveur de l'une ou l'autre théorie.

C / LA SEROLOGIE RHUMATOIDE

1 - Avec le chlorambucil

CAYLA (19) trouve, sur 28 polyarthrites rhumatoïdes séropositives, 18 diminutions des taux de facteur rhumatoïde, dont 8 négativations obtenues entre 2 et 62 semaines de traitement.

KAHN et de SEZE (68) notent une baisse du taux de facteur rhumatoïde apparaissant surtout au bout d'un an d'immunodépresseur, et ils décèlent une corrélation entre bons résultats cliniques et diminution du latex.

L'existence d'une telle concordance n'emporte pas l'unanimité, certains auteurs trouvant, au contraire, une grande divergence entre ces résultats biologique et clinique (SAUVEZIE : 117).

2 - En ce qui concerne la cyclophosphamide

CHAOUAT (22) n'observe pas de diminution statistiquement valable de la sérologie rhumatoïde et GEIDEL (51), au contraire, note une normalisation 9 fois sur 13. Dans certains travaux n'utilisant que 50 mg/j d'Endoxan*, l'on peut constater une chute du taux du Waaler Rose (JARLOV : 67).

Bien qu'enregistrant une diminution de la sérologie chez 8 patients améliorés par le traitement, ALEPA (1) ne trouve aucune corrélation entre ce test biologique et la clinique. Notons que cette baisse sérologique apparaît à la 11ème semaine.

3 - Les auteurs utilisant l'azathioprine

émettent des résultats assez partagés quant à l'action de cette antipurine sur la sérologie rhumatoïde. LEVY (82) rapporte une diminution d'au moins deux dilutions dans 72 % des cas, et HUNTER (62) observe une chute du taux du latex de trois dilutions en moyenne.

A l'encontre de ces données, UROWITZ (147) ne retrouve aucun changement significatif du latex, et dans l'étude de LIEVRE (85), on relève une diminution du Waaler Rose trois fois sur huit, mais pas de modification du latex.

Parmi tous ces résultats souvent assez contradictoires, il est peut-être raisonnable de retenir comme idée maîtresse qu'effectivement les antipurines et les alkylants agissent sur la sérologie rhumatoïde.

Mais le fait que "diminution des taux de facteur rhumatoïde" ne résulte pas de constatations standardisées, cela entraîne que la signification de cette appellation n'est pas la même pour tous les auteurs, et de ce fait il nous semble téméraire de vouloir établir une règle absolue sur la corrélation résultat clinique - variation de la sérologie.

D / LES IMMUNOGLOBULINES

L'immunoélectrophorèse et le dosage des immunoglobulines permettent une étude plus rigoureuse que l'électrophorèse simple.

CURTIS (37), dans son étude menée avec la cyclophosphamide, ne constate aucune modification du taux des immunoglobulines sériques, alors que HURD et ZIFF (65) objectivent une chute significative des immunoglobulines

après 10 mois de cyclophosphamide, chute plus marquée pour les Ig M et les Ig G. Rappelons les résultats d'ALEPA (1) qui observe une baisse des immunoglobulines supérieure à 20 %, avec prédominance pour les Ig M où la dépression est de 42 %.

Les travaux utilisant l'azathioprine semblent mettre en évidence, de manière assez unanime, une influence de l'antimétabolite sur les immunoglobulines (GOEBEL : 55 ; LEVY : 82). LEVY rapporte une réduction de leur taux dans 46 % des cas et UROWITZ (147) admet une chute significative, pendant le traitement, des Ig G et Ig A. Enfin, HUNTER (62) note une légère chute des Ig A et une augmentation des Ig M.

E / AUTRES PARAMETRES

- Les immunodépresseurs ne semblent pas entraîner la formation d'anticorps antinucléaires (KAHN : 68) et n'agissent pas, à priori, sur la fraction C_3 du complément (HURD : 65 ; UROWITZ : 147).

- L'évolution du test de transformation lymphoblastique sous cytotoxique a déjà été envisagée précédemment (cf. Chapitre III). Toutefois, nous rappelons que la cyclophosphamide et le chlorambucil affectent la réponse lymphocytaire à la phytohémagglutinine.

- La mesure des modifications de l'immunité retardée sous agents immunodépresseurs a également fait l'objet de recherches et, là encore, des données assez divergentes ont été publiées. KRULL (75) ne constate aucune modification, sous Endoxan* et Imurel*, de la capacité à l'immunoréaction cellulaire testée par le dinitrofluorobenzène ; ce résultat étant corroboré par les travaux de STRONG (135).

Par contre, HURD (64) rappelle que l'Endoxan* a une plus grande action sur l'hypersensibilité retardée que l'azathioprine et la 6-mercaptopurine.

Parmi ces diverses constatations, il paraîtrait ressortir que les alkylants aient, peut-être, une activité sur les réactions cutanées de l'hypersensibilité retardée, à condition, ainsi que l'a démontré RYCKEWAERT (114) avec le chlorambucil, que la posologie et la durée d'administration soient suffisamment importantes. Cette idée semble corroborée par les travaux de CURTIS (37) qui montre que les réponses d'hypersensibilité aux antigènes ordinaires sont similaires, qualitativement et quantitativement, dans deux groupes de malades : l'un recevant un placebo, l'autre étant traité par 50 à 75 mg/j de cyclophosphamide pendant 8 semaines. D'autre part, l'influence de l'azathioprine sur l'immunité retardée semble tout à fait modérée.

- Par ailleurs, notons que les tests hépatiques n'apparaissent, en général, pas modifiés par les cotyotoxiques (UROWITZ : 147) bien que certains auteurs tiennent pour prodrome de complications hépatiques, la variation du taux de prothrombine (CHAOUAT : 21).

- Enfin, les agents alkylants modifient l'aspect anatomo-cytologique de la synoviale ; l'aspect inflammatoire régresse et peut même disparaître, l'évolution se faisant alors vers la fibrose (CHAOUAT : 22 ; KAHN : 69).

Si l'action bénéfique des cytotoxiques sur l'état clinique des patients polyarthritiques remporte l'assentiment de la très grande majorité des auteurs, il n'en demeure pas moins que les conclusions les plus variées sont portées sur les modifications des paramètres biologiques.

On peut admettre, sans choquer personne, que seule la vitesse de sédimentation semble décroître en même temps que les signes cliniques ; ce test biologique reflète l'intensité de l'inflammation, alors les produits réputés "immunodépresseurs" agiraient-ils uniquement comme agents anti-inflammatoires ?

CHAPITRE VII

TOLERANCE DES IMMUNODEPRESSEURS

Toute médication active sur la maladie rhumatoïde a malheureusement des effets secondaires indésirables. Les immunodépresseurs n'échappant pas à cette règle, seront répertoriés dans ce chapitre :

- les incidents mineurs
- les décès
- les risques leucémogènes et oncogènes inhérents à l'utilisation des alkylants et antimétabolites

A / LES INCIDENTS MINEURS

1 - Les complications hématologiques

L'anémie est peu souvent retrouvée (3 cas sur 78 patients polyarthritiques traités par le chlorambucil pour RENIER : 111), la thrombopénie également : ARLET (4), GROSS (58) et LEVY (82) ont colligé chacun un cas de chute de plaquettes.

Par contre, la baisse du taux de globules blancs se rencontre beaucoup plus fréquemment. Avec le chlorambucil, RENIER (111) réunit 10 cas de leucopénie (avec taux de globules blancs inférieur à 2 000/mm³) sur 78 patients. GROSS (58), employant l'Endoxan*, trouve, chez 26 sujets polyarthritiques, 9 leucopénies (avec taux de leucocytes inférieur à 3 000/mm³), et dans la série d'UROWITZ (147) 30 % des patients prenant de l'azathioprine voient apparaître une dépression leucocytaire.

Signalons également la survenue possible d'une pancytopenie (CIRLA : 25).

2 - Les complications digestives

- L'intolérance gastrique, symptôme banal par excellence, peut apparaître avec l'un des divers produits antimétabolites ou alkylants.

- Les stomatites, avec ulcérations buccales, semblent être l'apanage de l'améthoptérine.

- Sur le plan hépatobiliaire, VIGNON (149) enregistre, avec le chlorambucil, une gangrène vésiculaire sur vésicule non lithiasique. Pour la plupart des auteurs les risques d'hépatite avec le chlorambucil sont faibles, voire même nuls. Par contre, l'Endoxan* se révèle être, dans les travaux de ARLET (4) et CHAOUAT (22), générateur de complications hépatiques ; ce dernier auteur note 3 hépatites sur 45 cas de polyarthrite rhumatoïde, et un ictère grave mortel. Le Méthotrexate* est capable d'induire des cirrhoses mortelles (DESHAYES : 41) ainsi que des fibroses hépatiques (CURREY : 36).

3 - Les risques infectieux

regroupent les atteintes bactériennes, virales et mycotiques.

Ils semblent constituer, à court terme, les accidents les plus fréquents lors de l'emploi du chlorambucil (KAHN : 69), le danger principal étant représenté par les infections virales (KRAMPAC : 74), c'est-à-dire, en tout premier lieu le zona.

Pour KAHN et de SEZE (68), cette virose survient dans 20 % des cas, ces auteurs devant même déplorer un cas mortel ; quant à RENIER (111), il constate dans sa série 15% de zonas.

Un travail récent (KAHN : 71) semble affirmer que le risque infectieux, élevé au départ chez les patients polyarthritiques (souvent cortisonés et parfois grabataires), ne semble pas augmenté par les cytolytiques à visée immuno-dépressive aux doses et dans les conditions d'emploi des rhumatologues ; la seule exception prouvée est le zona.

Néanmoins, les accidents infectieux touchent un trop grand nombre de malades (environ 30 %), sont parfois sévères (septicémie, arthrite septique, mal de Pott) et peuvent être à l'origine d'évolution mortelle. Notons à cet égard la gravité de l'anguillulose chez certains sujets (COULAUD : 31).

4 - Les réactions cutanées

Elles semblent être le fait du chlorambucil et de l'azathioprine. Sous Chloraminophène*, CAYLA (19) note 7 réactions cutanées, dont une poussée verruqueuse, et RENIER (111) une toxidermie. Un rash cutané imputable à l'azathioprine est observé par MASON (96) et UROWITZ (147).

5 - Les incidents divers

- L'alopécie et la cystite hémorragique sont l'apanage de la cyclophosphamide, cet agent alkylant pouvant même entraîner une véritable fibrose vésicale (DECKER : 39).

- Une aménorrhée est retrouvée chez 6 % des patientes traitées par l'Endoxan* (FOSDICK : 48) et chez 12 % des sujets soumis au Chloraminophène* (CAYLA : 19).

- Une gynécomastie masculine est signalée par plusieurs auteurs (ARLET : 4 ; CAYLA : 19), et il paraîtrait y avoir un très grand risque d'aspermie permanente chez les hommes recevant au moins 6 mois de traitement par les alkylants (DECKER : 39).

- Avec le chlorambucil, KAHN (68) rapporte 4 cas de coxopathies rapidement usantes, et SPONZILLI (132) relate un cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive chez un homme polyarthritique ayant reçu cet alkylant pendant 7 mois.

- Un cas un peu à part est représenté par l'apparition d'une encéphalite de Van Bogaert (leuco-encéphalite sclérosante subaiguë) chez un enfant porteur d'un syndrome néphrotique, et traité par le chlorambucil pendant 2 ans (LOIRAT : 90).

- La survenue d'une fibrose pulmonaire interstitielle diffuse sous cyclophosphamide a été signalée par COURY (32) et CLARYSSE (26).

- SLOTH (129) rapporte un cas d'insuffisance rénale aiguë, ayant entraîné la mort, chez un patient atteint de glomérulo-néphrite chronique et traité par l'azathioprine (à des doses comprises entre 300 et 100 mg/j). L'auteur rattache cette complication inhabituelle à une réaction d'hypersensibilité à l'azathioprine. Bien que cet effet secondaire n'entre pas directement dans le cadre des maladies rhumatismales, il nous a paru intéressant de le signaler.

- Enfin, la recherche d'éventuelles aberrations chromosomiques a fait l'objet de quelques travaux : JENSEN (cité par HUNTER : 62) objective des anomalies chromosomiques sous azathioprine, alors que THUMB (141) nie l'influence de cet antimétabolite sur la survenue d'aberrations chromosomiques.

Quoi qu'il en soit, il semble que ces anomalies sont réversibles.

L'action de la cyclophosphamide sur les chromosomes a bien été étudiée par TOLCHIN (142) ; cet auteur note une augmentation de fréquence des hypodiploïdies (avec métaphase de moins de 46 chromosomes) et des ruptures chromosomiques (translocations, chromosomes dicentriques ou annulaires).

Par ailleurs, dans une étude récente, SEIDENFELD (121) observe des anomalies chromosomiques chez deux patients ayant subi une cure de longue durée d'azathioprine, à laquelle sont venus s'ajouter, pendant quelques semaines, des agents alkylants. Ces deux malades ont, en plus, fait une leucémie aiguë.

B / LES DECES

Nous avons essayé de dénombrer les décès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde survenus depuis 1970 avec les principaux immunodépresseurs, et certainement ou très probablement imputables à cette thérapeutique.

- Parmi les malades recevant le chlorambucil, KAHN (68) compte 2 décès sur 140 malades, THORPE (139) un décès (carcinome pulmonaire certainement aggravé par le chlorambucil et un tabagisme) sur 22 cas, VIGNON (149) retient 3 décès sûrement ou très probablement imputables au chlorambucil (2 pneumopathies, 1 syndrome douloureux abdominal avec tableau infectieux) et RENIER (111) 4 décès sur 78 malades (un lymphosarcome, un réticulo-sarcome, une sigmoïdite et une infection broncho-pulmonaire).

Nous ne relevons pas d'autres décès dans les autres travaux ; ainsi, sur un total de 396 patients, nous colligeons 10 décès, soit 2,53 %.

- Avec la cyclophosphamide, CHAOUAT (22) rapporte 3 décès (2 cancers et 1 ictère) sur 45 malades, et dans l'étude entreprise par le COOPERATING CLINICS COMMITTEE OF THE AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION (30) on relève 2 décès (infections) sur 54 malades. Ainsi, sur 225 patients, nous retenons 2,22 % d'accidents mortels.

- Parmi les différentes publications parues depuis 1970, une seule fait état d'un décès très probablement imputable à l'azathioprine (PINALS : 107) survenant dans une série de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Mais, dans la série de TAUSCH (137), nous relevons 3 décès (2 néphroses amyloïdes, 1 atrophie rénale pyélonéphritique) que l'auteur ne semble pas rattacher à l'emploi de l'Imurel*. Si l'on admettait comme possible l'action de l'azathioprine sur la genèse de ces trois accidents mortels, nous aboutirions, sur 189 cas, à 2,12 % de décès.

Dans le cas où seul le premier accident mortel est retenu, le pourcentage tombe à 0,53 %.

Nous rappelons les pourcentages de mortalité colligés dans la littérature par VIGNON et BIED (149) en 1971 : 3,1 % avec le chlorambucil, 2 % avec la cyclophosphamide, 1,1 % avec l'azathioprine et 13 % avec le Méthotrexate*.

C / LES RISQUES LEUCEMOGENES ET ONCOGENES

Ils constituent la véritable pierre d'achoppement du traitement cytotoxique et, par ce fait même, entravent l'indication de la cure immunodépressive.

1 - Les risques leucémogènes

Plusieurs travaux font état de l'apparition de leucémies aiguës dans des myélomes traités par le melphalan (KYLE : 76) et chez des patients atteints de maladie de

Hodgkin soumis à une polychimiothérapie ; la coexistence fortuite leucose + myélome ou Hodgkin ayant été exclue.

SILVERGLEID (127) rapporte le cas d'une leucémie aiguë myéloïde chez un sujet, transplanté rénal, traité par l'azathioprine et la prednisone. ALLAN (2) constate l'apparition d'une leucémie myéloïde aiguë chez une femme de 70 ans, atteinte de tumeur ovarienne, traitée par le Thiotépa*.

Ainsi, les cytolytiques administrés pour traitement des hémopathies, cancers ou transplantations rénales, semblent bien engendrer des leucémies.

Qu'en est-il des maladies dysimmunitaires ? Nous envisagerons d'abord les données des grandes séries, puis les cas isolés.

FOSDICK (48), dans une série de 108 malades polyarthritiques traités par l'Endoxan*, observe une leucose lymphoïde chronique.

Sur un total de 280 polyarthrites rhumatoïdes réunies dans la littérature, DESHAYES (41) relève un cas de leucémie lymphoblastique apparue après 2 ans de chlorambucil.

Parmi les 170 malades du Centre Viggo Petersen traités par le chlorambucil, CAZALIS (20) relate l'existence d'une leucémie aiguë myélomonocytaire apparue chez une femme affligée de polyarthrite rhumatoïde (la dose totale de Chloraminophène* est de 8 grammes, et la durée du traitement de 5 ans).

Dans le cadre des cas sporadiques publiés sans aucune notion de fréquence, citons COBAU (28) qui décrit une leucémie aiguë granulocytaire frappant une femme polyarthritique traitée par l'azathioprine et la prednisone (cette patiente ayant eu, quelques années auparavant, de la cyclophosphamide). TULLIEZ (145) rapporte le cas d'une malade,

atteinte de sclérodermie, traitée pendant 3 ans par le chlorambucil (dose totale 8 grammes), chez qui se développe d'abord une anémie sidéroblastique, puis une leucémie aiguë myéloblastique. En 1974, SILVERGLEID (127) publie un cas de leucémie aiguë myéloïde survenant au cours d'une hépatite chronique traitée par prednisone et azathioprine (posologie : 100 à 150 mg/j) pendant 3 ans ; la leucose apparaissant plus de 2 ans après le début du traitement.

MENKES (100) fait état d'un malade, atteint de polyarthrite rhumatoïde, soumis à une cure de chlorambucil (6 mg/j pendant 5 ans), chez qui apparaît, un an après l'arrêt du traitement immunodépresseur, une leucémie aiguë à caractère mégacaryocytoblastique.

LOVE et SOWA (cités par SEIDENFELD : 121) rapportent un cas de leucémie aiguë chez un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde et traité par la cyclophosphamide.

Enfin, SEIDENFELD (121) mentionne l'apparition d'une leucémie aiguë chez deux malades polyarthritiques traités par l'azathioprine (pendant 30 et 62 mois), à laquelle est venue s'adjoindre une cure courte d'alkylants.

La survenue de leucoses, au cours de maladies dysimmunitaires traitées par les cytolytiques, existe, mais plusieurs publications mentionnent l'existence de maladies dysimmunitaires non soumises aux immunodépresseurs, et au cours desquelles sont survenues des leucémies aiguës ou chroniques : DUBOIS (cité par CAZALIS : 20) signale la présence de leucémies aiguës chez 4 malades atteints de lupus érythémateux disséminé n'ayant pas reçu de traitement cytotoxique (mais trois d'entre eux avaient été cortisonés). DRUET et Collaborateurs (44) observent 7 fois l'association d'une polyarthrite rhumatoïde traitée classiquement et d'une leucose lymphoïde chronique.

Il n'y a pas, à notre connaissance, d'enquête permettant d'affirmer ou d'infirmer la plus grande fréquence des leucémies dans les connectivites, selon qu'elles sont

ou non traitées par les immunodépresseurs. Néanmoins, les éléments de présomption sont suffisants pour engager à la prudence dans l'indication de cette thérapeutique (CAZALIS : 20). Il apparaît également nécessaire de limiter la durée des cures immunodépresseives, car les complications leucémogènes semblent survenir, à priori, après un minimum de 2 ans de traitement cytotoxique.

D'autre part, devant la fréquence de l'anémie sidéroblastique précédant la leucémie aiguë, SEIDENFELD (121) suggère que ce type d'anémie peut être le signe avant coureur d'une leucémie aiguë chez des sujets soumis aux immuno-dépresseurs.

2 - Les risques oncogènes

Il semble que la méfiance des rhumatologues ait été, en partie, mise en alerte par les multiples travaux mentionnant l'existence de tumeurs malignes chez des malades transplantés rénaux traités par l'azathioprine.

C'est ainsi qu'en 1969, PENN (106) rapporte 5 cas de lymphomes malins apparus chez des sujets ayant subi une transplantation rénale et mis à l'association azathioprine et prednisone.

Une étude gynécologique (KAY : 72), portant sur 28 femmes ayant eu la classique combinaison azathioprine - prednisone pour greffe de rein (quelques patientes ont en plus bénéficié de l'adjonction, soit d'actinomycine C, soit de globulines antilymphocytaires), dévoile un cas de dysplasie du col utérin chez une malade de 17 ans, et 2 cas de sévères anomalies de l'épithélium (dont un carcinome in situ).

Dans une publication (PRITZKER : 110) portant sur une série de 54 patients transplantés rénaux ayant survécu au moins un an, on peut relever 2 cas de tumeurs malignes (un léiomyosarcome de l'intestin et un carcinome in situ du col utérin). Le traitement initial comprenait la combinaison azathioprine - prednisone et actinomycine C ou D.

WALDER (cité par WETSBURG : 154) rapporte, en 1971, 7 cas de lésions cancéreuses cutanées observées sur un groupe de 51 patients ayant eu azathioprine - prednisone.

LE GOFF et LE MENN (79) citent une étude relatant, sur 151 patients greffés rénaux, 3 réticulo-sarcomes (PIERCE) et une autre statistique relevant 6,1 % de cancers dans le cadre de telles transplantations (STARZL).

Au cours des hémopathies traitées par les cytolytiques, on retrouve également la présence de cancers induits par de tels médicaments (CATOWSKY : 18 ; LOWRY : 93).

Qu'en est-il alors des connectivites soumises à une thérapeutique à visée immunodépressive ? Nous examinerons les cas publiés dans les principales séries, et les cas isolés.

Sur les 108 patients polyarthritiques de FOSDICK (48), on peut relever un cas de réticulo-sarcome que l'auteur ne semble pas précisément imputer aux immunodépresseurs. RENIER (111), pour sa part, signale un cas de réticulo-sarcome chez ses 78 malades traités par les alkylants.

PINALS (107) décrit 2 cas de tumeur maligne (un carcinome pulmonaire, un adénocarcinome du sein) apparaissant chez deux malades soumises à une cure d'azathioprine (durant respectivement 9 mois et 4 mois). L'auteur pense que l'apparition précoce de ces tumeurs suggère que l'azathioprine a plus permis l'accélération de la croissance tumorale que sa naissance.

Un mélanome malin, chez une femme atteinte de lupus érythémateux et traitée par les cytotoxiques, a été publié (MANNY in Leading Articles : 78).

LE GOFF et LE MENN (79) font état, chez deux patientes affligées de polyarthrite rhumatoïde, d'un cancer utérin après deux mois et demi de chlorambucil (dose totale 600 mg), et d'un glioblastome frontal droit, 3 ans après le début du Chloraminophène*.

Les tumeurs du tissu lymphoréticulaire ont été aussi rapportées :

- TANNENBAUM (136) observe un cas de réticulosarcome survenant chez une femme de 55 ans, présentant un tableau clinique de polyarthrite rhumatoïde et un tableau biologique, histologique de lupus érythémateux disséminé, et qui a été traitée par la cyclophosphamide (50 à 100 mg/j) associée à la prednisone pendant 14 mois.

- SNEDDON (131) signale l'apparition d'un réticulo-sarcome de la vulve chez une jeune femme atteinte de dermatomyosite et traitée par l'azathioprine (dose totale : 13,65 g). Bien que l'association dermatomyosite - cancer épithélial et réticulo-endothélial soit connue, l'intervalle de 8 ans entre le début de la connectivite et les premiers signes de cancer est inhabituel et semble exclure une coexistence fortuite.

- ZITTOUN (157) relève l'existence d'un lymphosarcome de l'intestin grêle chez une femme polyarthritique traitée par le chlorambucil pendant 5 ans (dose totale : 8 grammes).

- LIPSMEYER (88) relate l'apparition d'un lymphome cérébral chez un malade affligé de lupus érythémateux disséminé et traité par azathioprine (200 à 50 mg/j) et prednisone (80 mg/j au début). Cependant, ce cas est critiqué par certains auteurs (SHARON et Collaborateurs cités par LE GOFF : 79) qui mettent en doute le diagnostic de maladie lupique. Par ailleurs, la relation de cause à effet peut paraître discutable, le délai entre le début du traitement et la constatation du lymphome n'étant que de 6 semaines.

Il faut toutefois signaler que nous connaissons, indépendamment de l'action éventuelle des immunodépresseurs, des observations associant polyarthrite rhumatoïde et affections malignes du système lympho-réticulaire :

GOLDENBERG et Collaborateurs (56) trouvent 4 cas de polyarthrite rhumatoïde parmi 112 cas d'affections malignes lympho-réticulaires (2 myélomes multiples, un Waldenström, un réticulo-sarcome).

La tendance actuelle des rhumatologues est de considérer comme dangereux l'emploi des immunodépresseurs, du fait de la possibilité de complications néoplasiques secondaires. Ces risques oncogènes sont encore impossibles à évaluer (RICKEWAERT : 115), mais le sentiment qu'ils existent restreint les indications du traitement cytotoxique. C'est ainsi que DUBOIS (45) arrive à se demander si l'azathioprine ne devrait pas être ultérieurement évitée dans le traitement du lupus ; de même, cet auteur remet en question le rôle de la cyclophosphamide dans la maladie lupique.

Nous approuvons entièrement cette incitation à l'extrême prudence, mais nous pensons que la sévérité de ce jugement mérite quelques nuances, car :

- Nous avons vu qu'il existait, indépendamment de toute thérapeutique immunosuppressive, des associations polyarthrite rhumatoïde - affections malignes.

- La fréquence des cancers au cours du traitement des maladies autoimmunes par les cytotoxiques, semblerait nettement inférieure à celle observée au cours des transplantations (LE GOFF et LE MENN : 79).

- Chez les patients transplantés rénaux, l'azathioprine a été rendue responsable de l'apparition secondaire de cancers, mais il convient de constater que l'Imurel est toujours associé, dans ces cas, à de fortes doses de prednisone ; ainsi, certains auteurs (CAPPELAERE : 17) pensent que la corticothérapie prolongée pourrait, dans certains cas, favoriser la diffusion d'un cancer.*

- Enfin, il convient de se rappeler également, ainsi que le mentionne RENIER (111), que les affections malignes représentaient 10 % des causes de décès dans la polyarthrite rhumatoïde, à une époque (1959) où la corticothérapie, souvent intensive, portait la responsabilité d'un nombre appréciable de décès (thèse de DESHAYES cité par RENIER).

DEUXIEME PARTIE

A PROPOS DE 14 OBSERVATIONS

DE RHUMATISMES INFLAMMATOIRES

CHAPITRE I

OBSERVATIONS ET METHODES

Le travail que nous avons réalisé constitue une étude essentiellement rétrospective de 13 observations de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, et d'une observation de malade présentant une polyarthrite juvénile.

Nous disposions, au départ, d'une vingtaine de dossiers de patients soumis à un traitement immunodépresseur, mais malheureusement certains d'entre eux, venus au Département Universitaire de Médecine Physique et de Rééducation (D.U.M.P.R.) de Genève pour l'instauration d'une thérapie à visée immunodépressive, ont été par la suite uniquement suivis par leur médecin traitant et, de ce fait, perdus de vue.

Treize des 14 malades faisant l'objet de cette étude ont été suivis au D.U.M.P.R. et l'un d'entre eux, essentiellement à la Polyclinique Médicale de Genève. Tous ont été contrôlés à la fin de l'année 1975.

A / REPARTITION

1 - Les malades présentant une polyarthrite rhumatoïde comprennent 8 femmes et 5 hommes, dont l'âge moyen est de 56,8 ans (extrêmes : 32 ans et 75 ans) au moment de l'instauration du traitement immunodépresseur.

Dans tous les cas, il s'agit de polyarthrites rhumatoïdes définies, répondant aux critères établis par "l'American Rheumatism Association", de stade II, III ou IV et de classe fonctionnelle 2, 3 ou 4 selon la classification de Steinbrocker. Douze patients ont une polyarthrite rhumatoïde classiquement séropositive, et un seul malade présente une polyarthrite séronégative.

La durée moyenne de la maladie, au moment de la mise en route du traitement immunodépresseur, est de 7,4 ans (extrêmes : 1 an et 18 ans), et ces malades ont été cortisonés pendant 2,8 ans en moyenne (extrêmes : 0 et 10 ans).

2 - La patiente atteinte de polyarthrite juvénile avait, à l'époque du début du traitement immunodépresseur, 37 ans, et sa maladie durait depuis 34 ans ; elle avait eu auparavant 7 ans de corticothérapie (entre 5 et 30 mg de prednisone par jour).

B / CAUSES DE L'INSTAURATION DU TRAITEMENT IMMUNODEPRESSEUR

1 - Dans la polyarthrite rhumatoïde, il est important de signaler que la décision d'instaurer une cure d'immuno-dépresseur n'a été, que pour une faible part, influencée par la dose initiale de prednisone.

En effet, au moment précédant la mise en route des immunodépresseurs, seulement neuf malades sur les 13 présentant une polyarthrite rhumatoïde étaient cortisonés, la dose de prednisone étant de 7,7 mg par jour. De plus, seulement 4 malades recevaient une dose quotidienne de prednisone supérieure ou égale à 10 mg. Deux patients n'avaient jamais été cortisonés de leur vie (Tableau 7).

Il ressort que la motivation première à l'utilisation des immunodépresseurs est :

- Une polyarthrite rhumatoïde mal contrôlée par les anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens, et par les traitements locaux.
- L'immunodépresseur devrait constituer un traitement de fond de ce rhumatisme inflammatoire.

2 - Pour la patiente présentant la maladie de Still, l'atteinte oculaire sévère, malgré une corticothérapie locale et générale, a posé le problème de l'utilisation des cytotoxiques.

Polyarthrites rhumatoïdes séropositives

Numéro d'observation	Sexe	Age au moment du début du traitement immunodépresseur	Ancienneté de la maladie au moment de la mise aux immunodépresseurs	Durée de la corticothérapie avant le début du traitement aux immunodépresseurs
1	F	63 ans	7 ans	0
2	F	32 ans	1 an	1 mois
3	M	75 ans	12 ans	0
4	F	57 ans	6 ans	4 mois
5	M	50 ans	7 ans	5 ans
6	F	39 ans	3 ans	2 ans
7	M	58 ans	13 ans	5 ans
8	F	65 ans	11 ans	10 ans
9	F	72 ans	2 ans	1 an
10	M	69 ans	6 ans	4 ans 1/2
11	F	55 ans	7 ans	5 mois
12	F	61 ans	18 ans	8 ans

Polyarthrite rhumatoïde séronégative

13	M	42 ans	3 ans	0
----	---	--------	-------	---

Tableau 7 : Répartition des cas selon l'âge, l'ancienneté de la maladie
 ===== et la durée de la corticothérapie au moment du début des
 immunodépresseurs

C / CRITERES D'APPRECIATION DES RESULTATS ET CLASSIFICATION

Nous estimons qu'aucun critère, ou ensemble de critères, n'est parfaitement valable pour objectiver l'action des immunodépresseurs sur la polyarthrite rhumatoïde. Toutes les classifications proposées, à partir de tel ou tel paramètre, reflètent avec plus ou moins d'exactitude la réalité et restent sujettes à la discussion, voire même à la critique.

Les paramètres que nous utilisons et la classification que nous proposons n'échappent pas à cette règle. Aussi, afin de simplifier au maximum les conclusions à tirer sur l'efficacité ou non du traitement immuno-dépresseur, nous prendrons comme principaux critères :

- La valeur de l'index articulaire (d'après Lansbury modifié), témoin de l'activité articulaire de la maladie.

Le tableau 8 donne la valeur attribuée à chaque articulation siége d'une inflammation (détectée essentiellement par la présence d'une chaleur locale et/ou d'un épanchement). Sont exclues du compte articulaire les articulations sous-astragaliennes, interphalangiennes distales des doigts, interphalangiennes proximales et distales des orteils, ainsi que les articulations présentant une tuméfaction indemne de signes inflammatoires. L'atteinte maximale possible pourra être de 196 points.

Temporo-maxillaire	2	points
Acromio-claviculaire	2	"
Sterno-claviculaire	4	"
Epaule	10	"
Coude	5	"
Poignet	4	"
Métacarpophalangienne	1	"
Interphalangienne proximale	1	"
Hanche	8	"
Genou	30	"
Cheville	10	"
Médiotarsienne	8	"
Métatarsophalangienne	1	"

- La diminution ou la suppression des anti-inflammatoires (stéroïdiens et non stéroïdiens).
- La reprise, par le malade, de l'activité antérieure.

Dans les cas douteux ou difficiles à juger, nous tiendrons compte de critères "secondaires" : les douleurs, la mobilité articulaire et la raideur matinale.

Ainsi, nous distinguerons les :

- Très bons résultats :

qui constituent les cas où les corticoïdes et les anti-inflammatoires banaux ont été supprimés, les phénomènes inflammatoires ont disparu, et l'activité antérieure a pu être reprise de manière normale.

- Bons résultats :

qui correspondent aux cas où l'on observe une amélioration nette des signes inflammatoires (index articulaire diminué de plus de 50 %), avec une diminution de plus de 50 % des anti-inflammatoires banaux et stéroïdiens, voire même leur suppression, et une reprise de l'activité antérieure ;

ou, rémission importante de l'inflammation (index diminué d'au moins 80 %) sans modification de la posologie des anti-inflammatoires.

- Résultats moyens :

qui sont représentées par une diminution de l'index articulaire et des anti-inflammatoires de 50 % au maximum ;

ou, rémission appréciable de l'inflammation (diminution de l'index articulaire de plus de 50 %) sans action sur la corticothérapie et autres anti-inflammatoires.

- Résultats très discutables :

qui sont le fait d'une amélioration uniquement subjective, sans modification des anti-inflammatoires.

- Echecs :

Ils comprennent l'absence de résultat favorable, ou l'interruption du traitement due à un accident gravissime ou pouvant le devenir.

Afin de pouvoir comparer nos résultats avec ceux obtenus par différents auteurs, nous résumerons notre classification de la manière suivante :

- Résultats FAVORABLES :

Ils comprennent les résultats très bons, bons et moyens.

- Résultats DEFAVORABLES :

Ils regroupent les résultats très discutables et les échecs.

Un bilan des résultats obtenus sera pratiqué pour tous les malades au 3ème mois de traitement, et pour ceux qui sont encore en traitement après ces 3 mois, l'analyse des résultats sera faite au 6ème mois, au bout d'un an et plus d'un an de traitement.

Pour certains d'entre eux, nous apprécierons le résultat après l'arrêt des immunodépresseurs (pour 6 patients, nous disposons d'un recul compris entre 4 mois et 13 mois 1/2).

D / CHOIX DE L'IMMUNODEPRESSEUR (dans la polyarthrite rhumatoïde)

L'immunodépresseur utilisé a été, dans la totalité des cas, l'azathioprine (Imurel*), cela pendant une durée moyenne de 17 mois (extrêmes : 7 jours et 60 mois) et à une dose quotidienne moyenne de 100 mg. La dose totale moyenne

d'Imurel* administrée pendant le traitement étant de 51,70 g. (extrêmes : 0,7 gramme et 188 grammes). Cependant, après une réponse non satisfaisante à l'azathioprine, nous avons été conduits, dans quelques cas, à utiliser les agents alkylants.

Polyarthrites rhumatoïdes séropositives

Numéro d'observation	Dose totale d'azathioprine reçue	Durée du traitement immunodépresseur
1	188 g.	60 mois
2	133,5 g.	32 mois
3	43,5 g.	14 mois 1/2
4	22,5 g.	7 mois 1/2
5	42 g.	12 mois
6	53,5 g.	24 mois
7	40 g.	14 mois
8	6,3 g.	3 mois 1/2
9	34,5 g.	19 mois
10	37,5 g.	12 mois
11	63,5 g.	21 mois
12	6,65 g.	1 mois 1/2

Polyarthrite rhumatoïde séronégative

13	0,7 g.	~ 7 jours
----	--------	-----------

Polyarthrite juvénile

14	> 135 g.	6 ans 1/2
----	----------	-----------

Tableau 9 : Répartition des malades polyarthritiques selon
 ===== la dose totale d'immunodépresseur et la
 durée du traitement

E / ETUDE DES PARAMETRES BIOLOGIQUES

Nous nous attacherons particulièrement à l'étude des modifications éventuelles de la vitesse de sédimentation (lecture à la 1ère heure), de la sérologie rhumatoïde (test au latex, hémagglutination).

Par ailleurs, nous étudierons les variations possibles des globules blancs, globules rouges et plaquettes. Mais, il est nécessaire de signaler que la numération de ces éléments a été faite dans un but préventif, et non pour contrôler un effet éventuellement immunodépresseur.

CHAPITRE II

NOS 14. OBSERVATIONS.

Observation n° 1

Madame BEL... Marguerite, 1908.

Dossier de la Polyclinique Médicale n° 081 708.

Cette patiente, actuellement âgée de 68 ans, présente une polyarthrite rhumatoïde séropositive, évoluant depuis 1964. La corticothérapie est commencée en 1971, en même temps que la cure immunodépressive (Méthotrexate, Imurel* au début, puis seul l'Imurel* sera poursuivi).*

Dose totale d'azathioprine : 188 grammes

Durée du traitement : 5 ans

Résultat : moyen

Tolérance : satisfaisante

La polyarthrite rhumatoïde débute, chez cette patiente, en 1964 par une atteinte des deux genoux. En 1965-1966, l'extension se fait aux poignets et aux articulations métacarpophalangiennes à droite, et la sérologie est positive.

En 1966, des traitements locaux sont faits au niveau des genoux (synovectomie chirurgicale du genou gauche, synoviorthèse à l'or du genou droit), et l'on commence la cryothérapie.

En 1967, nouvelle intervention chirurgicale (synovectomie du genou droit).

En 1968, une deuxième cure de sels d'or est tentée, mais le résultat n'est pas probant à priori, et la patiente fait, cette même année, une nouvelle poussée touchant les épaules, les coudes, le poignet droit et la nuque. A la fin de 1968, la cryothérapie est définitivement arrêtée.

En 1969 : Synovectomie chirurgicale du coude gauche et du poignet droit. Latex positif à 1/640.

En 1970 : Extension de la maladie à la main gauche ; les antimalariques sont alors essayés ; une nouvelle poussée se déclare fin 1970 (genou gauche, épaules, poignets, coude gauche). Latex : 1/280, hémagglutination : 1/448.

Devant l'échec de la plupart des médications habituelles, la malade est mise à un traitement d'immunodépresseurs au début de l'année 1971.

Durant l'année 1971, alternativement, elle prendra de l'Imurel* (100 mg/j) et du Méthotrexate* (10 mg/semaine), plus un traitement permanent de prednisone (5 mg/j). Au bout d'un an, elle ne prendra que l'azathioprine à raison de 100 mg/j, car cet immunodépresseur s'est révélé nettement plus efficace que l'améthoptérine.

Elle aura en tout 5 ans de traitement (188 g. d'Imurel*).

Bilans à 3 mois, 6 mois et 1 an : Amélioration subjective nette (raideur : 0, douleurs : n'en a pour ainsi dire pas). Cependant, lors de la prise de Méthotrexate*, régulièrement, une semaine après l'arrêt de l'Imurel*, les douleurs réapparaissent aux épaules, à la nuque et au niveau de la cheville droite (ceci constitue un argument en faveur de l'Imurel*).

Par la suite, lors de la 2ème année de traitement, elle présente une prise de poids de 10 kg. Au bout de 2 ans et de 2 ans 1/2 de traitement immunodépresseur, deux essais de sevrage de la prednisone furent tentés : ils se soldèrent par un échec, car entraînèrent une flambée de la polyarthrite rhumatoïde (ce qui prouve que, même si l'azathioprine a un effet favorable, il est absolument indéniable que la prednisone agit sur la maladie).

Par la suite, la patiente présenta une ostéonécrose aseptique de la tête humérale droite nécessitant l'intervention chirurgicale (synovectomie et bourrage) ; en Février 1974, la prednisone fut finalement, après cette complication, arrêtée (après plus de 3 ans de traitement immunodépresseur).

Durant les années 1974-1975, la maladie se stabilisa plus ou moins, mais resta active (ainsi qu'en témoignent quelques petites poussées articulaires).

Le résultat global nous paraît être moyen, mais le fait d'avoir ajouté, au début de la cure immunodépressive, de la prednisone, a faussé le résultat.

Quoi qu'il en soit, l'index ne semble pas être descendu au dessous de 50 %.

Le seul effet secondaire à mentionner est l'apparition d'un zona intercostal après 4 ans d'azathioprine.

Observation n° 2

Madame BIC... Suzanne, 1940.

Dossier du D.U.M.P.R. n° 9 978.

Patiente d'origine tchèque, qui présente une polyarthrite rhumatoïde séropositive sévère, de classe 2, évoluant depuis 1971 et touchant toutes les articulations. Elle est cortisonnée depuis le début du mois d'Août 1972 ; les immunodépresseurs furent commencés en Septembre 1972 (Imurel à raison de 100 à 150 mg/j) et furent arrêtés en Août 1975.*

Dose totale d'azathioprine : 133,5 grammes

Durée du traitement : 32 mois (en 2 cures)

Résultat : très discutable

Tolérance : médiocre

Cette malade vit en Suisse depuis 1969 et exerce la profession d'employée de bureau. Dans ses antécédents, on note une hémorragie digestive nécessitant une pyloroplastie et une vagotomie en 1970.

En 1971, Madame BIC... présente une polyarthropathie touchant toutes les articulations, sauf les interphalangiennes distales. Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est porté et un traitement classique, associant antalgiques et anti-inflammatoires banaux, est commencé.

En 1972, une synoviorthèse à l'acide osmique est pratiquée au niveau des deux genoux (Février) et une corticothérapie générale est commencée au début du mois d'Août (prednisone : 5 mg/j). La malade sera hospitalisée au D.U.M.P.R. du 7 Août 1972 au 8 Juin 1973. Devant l'échec de la corticothérapie (index articulaire : 108, douleurs importantes de 11 articulations, vitesse de sédimentation : 46 mm la 1ère heure, latex positif : 1/1280, hémagglutination positive : 1/448), l'instauration d'une cure d'Imurel* est décidée le 1er Septembre 1972 à raison de 150 mg/j.

En 1973

Les bilans effectués aux 3ème, 6ème et 12ème mois de traitement constatent l'échec de la thérapie immunodépresseive. Cette première cure d'Imurel* est poursuivie jusqu'au 28 Novembre 1973 ; à cette date, soit après 15 mois de traitement, la malade se sent bien pour la première fois (index : 24, vitesse de sédimentation : 13 mm), mais il n'y a aucune diminution des anti-inflammatoires et, d'autre part, la radiographie témoigne d'une évolution, sur un an, très défavorable (pieds, mains et hanches). L'amélioration persistera jusqu'au début Janvier 1974 (soit 6 semaines).

Entre-temps (début 1973), une synovectomie chirurgicale des articulations métacarpophalangiennes est réalisée, ainsi que la résection des deux têtes cubitales.

Il est intéressant de signaler, lors de cette première cure, la bonne tolérance de l'azathioprine (dose totale reçue : 67,5 grammes).

1974-1975

En Janvier 1974, on note une reprise des douleurs (15 articulations), de la raideur matinale (6 heures), de l'inflammation (index supérieur à 100) et une augmentation importante de la vitesse de sédimentation.

Le 11 Février 1974, une deuxième cure d'Imurel* est commencée, et il faudra attendre environ 11 mois d'immunodépresseur pour entrevoir une amélioration (les bilans des 3ème et 6ème mois objectivaient un échec) qui persistera jusqu'au 14ème mois de traitement : en effet, en Avril 1975, la polyarthrite se manifeste d'une manière catastrophique (index > 110) malgré la prise quotidienne d'Imurel* (100 à 150 mg), de prednisone (5 mg) et de paracétamol.

La maladie évoluera de cette manière jusqu'en Août 1975 : à ce moment, la survenue d'un herpès labial important, surajouté au résultat douteux du traitement, incite à arrêter l'Imurel* (la dose totale reçue, lors de cette deuxième période de traitement, étant de 66 grammes).

Au cours de cette deuxième cure d'azathioprine, nous remarquerons que :

- La sérologie rhumatoïde reste positive (latex : 1/640, Waaler Rose : 1/56).
- La vitesse de sédimentation évolue entre 21 et 90 mm la 1ère heure.
- La tolérance a été bien moins bonne qu'au cours de la première cure (anémie microcytaire se prolongeant pendant les 6 premiers mois, incidents digestifs, infections urinaires et herpès labial).

Nous sommes contraints de classer le résultat clinique global dans les très discutables. (Signalons que cette malade sera mise à la D-pénicillamine en Septembre 1974, avec résultat favorable à partir du 2ème mois de traitement, la posologie étant de 750 mg/j).

Observation n° 3

Monsieur COR... Jean, 1899.

Dossier du D.U.M.P.R. n° 8 964.

Ce malade présente une polyarthrite rhumatoïde (classe 3), nodulaire, séropositive, évoluant depuis 1962. Il est soumis à un traitement immunodépresseur (Imurel : 100 mg/j) à partir de Février 1974 (au même moment où fut commencée la corticothérapie).*

Dose totale d'azathioprine : 43,5 grammes

Durée du traitement : 14 mois 1/2

Résultat : très discutable

Tolérance : excellente

Ce patient est âgé de 63 ans lorsque se manifestent chez lui, en 1962, les premiers signes de la polyarthrite rhumatoïde. De 1962 au début de l'année 1973, Monsieur COR... suivra 4 cures de cryothérapie, avec un bon résultat lors de la 2ème cure, et une intolérance cutanée lors des 1ère et 3ème (dose totale de sels d'or : 9,2 grammes). En 1969, il subira une synoviorthèse du genou gauche, et en Avril-Mai 1973, une cure d'antimalariques.

Une poussée inflammatoire, mal jugulée par les anti-inflammatoires banaux, motivera en Mai-Juin 1973 l'hospitalisation. A la fin de cette même année, l'état du patient s'aggrave, avec, notamment, l'apparition d'une nouvelle flambée polyarticulaire, d'une amyloïdose, et d'une baisse de l'état général.

Cette situation motive une deuxième hospitalisation au D.U.M.P.R. (22 Janvier 1974).

Lors de l'entrée dans le Service, nous constatons :

- Une atteinte douloureuse de toutes les articulations.
- Une vitesse de sédimentation à 94 mm (1ère heure).
- Un latex positif à 1/2560 et un Waaler Rose également positif à 1/448.

Devant cet état, l'instauration d'une thérapie immunodépressive est décidée le 27 Février 1974 (Imurel* : 100 mg/j). Sont également associés 5 mg de prednisone et 4 g. d'aspirine. Le malade sort de l'Hôpital le 14 Mars 1974.

Les bilans pratiqués mettent en évidence une petite amélioration clinique entre le 3ème et le 6ème mois ; en effet, au 6ème mois de traitement, les douleurs se localisent essentiellement aux genoux et l'inflammation régresse.

En Novembre 1974, une synoviorthèse à l'or radio-actif est pratiquée aux deux poignets. A ce moment, on constate :

une évolution radiologique défavorable des genoux et de la main gauche ; en plus, une subluxation atlas-axis est découverte, ainsi qu'un latex égal à 1/320 et un Waaler Rose positif à 1/56.

Après un an d'immunodépresseur, la raideur matinale est de 1 heure 30, 9 articulations sont douloureuses, mais sans signe inflammatoire important. Par contre, apparaît un syndrome pyramidal, avec réflexe cutané plantaire en extension des deux côtés.

Au bout de 14 mois 1/2 d'azathioprine, la polyarthrite de Monsieur COR..., bien qu'améliorée sur le plan algique, est néanmoins active, malgré une prise médicamenteuse quotidienne hallucinante (aspirine : 4 g., Cortancyl* : 5 mg, Indocid* : 50 à 100 mg, Imurel* : 100 mg, paracéthamol : 3 cp/j). L'Imurel* est alors remplacé par le Chloraminophène* qu'il conviendra d'arrêter au 40ème jour pour amorce de pancytopénie (signalons que la prise de chlorambucil fut parsemée d'effets digestifs secondaires : nausées, vomissements).

Un contrôle effectué à la fin de 1975, objective une polyarthrite toujours active.

Notre conclusion, à propos de l'effet global de l'azathioprine chez ce malade, est que nous nous trouvons devant un résultat très discutable. Certes, le fait d'avoir cortisoné ce patient, au moment du début de la thérapie immunosuppressive, a faussé notre jugement, mais l'amélioration clinique constatée après un an d'Imurel* est certainement due, en grande partie, aux autres anti-inflammatoires, et au génie propre de la maladie.

A signaler, néanmoins, l'excellente tolérance de l'azathioprine.

Observation n° 4

Madame FAV... Agnès, 1917.

Dossier du D.U.M.P.R. n° 16 025.

Patiente âgée actuellement de 59 ans, qui présente une polyarthrite rhumatoïde séropositive, de stade III et de classe 3, évoluant depuis 1967 ; cortisonée depuis Février 1974 (5 à 7,5 mg/j de prednisone), soumise à un traitement immunodépresseur dès le 11 Juin 1974 (Imurel : 100 mg/j).*

Dose totale d'azathioprine : 22,5 grammes

Durée du traitement : 7 mois 1/2

Résultat : échec

Tolérance : excellente

C'est à la fin de 1967 que le rhumatisme inflammatoire commence à se manifester chez cette malade âgée alors de 50 ans, touchant les épaules, les coudes, les poignets et les mains, ainsi que les genoux.

En 1968, le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est porté et une cryothérapie aussitôt commencée : les cures de sels d'or seront poursuivies jusqu'en Février 1974, la dose totale reçue étant de 7 grammes. Parallèlement, la malade prendra des anti-inflammatoires banaux et du Plaquenil* (à partir d'Octobre 1973).

En Février 1974, une vasculite¹⁰ allergique oblige à stopper l'administration d'aspirine et de sels d'or, et à instaurer une corticothérapie per os (5 à 7,5 mg de prednisone par jour).

La maladie étant toujours active sous prednisone, la patiente est hospitalisée au D.U.M.P.R. le 11 Juin 1974. A ce moment, on objective :

- Une atteinte douloureuse des épaules, coudes, poignets, pieds, tendons d'Achille.
- Un index articulaire égal à 69.
- Sur le plan biologique, des perturbations évidentes, avec : vitesse de sédimentation : 57 mm (1ère heure), latex : 1/640, Waaler Rose : 1/56 et HLAw 27 positifs.

Aussitôt, est commencé un traitement d'Imurel* (100 mg/j), associé à la prise de Plaquenil* et de Cortancyl* (5 mg/j).

Le 12 Juin, on pratique une synoviorthèse du genou gauche. La patiente quittera le Service le 11 Juillet 1974.

Deux mois après le début du traitement immunodépresseur, un essai de sevrage de la prednisone se solde par un échec. Le bilan pratiqué à 3 mois montre un résultat nul.

En Janvier 1975, Madame FAV... est à nouveau hospitalisée et on constate alors l'apparition de nouvelles localisations douloureuses (temporo-maxillaires, colonne cervicale), un index articulaire à 107, une nette péjoration de la mobilité des épaules. La vitesse de sédimentation est égale à 84 mm (1ère heure), le latex positif à 1/320 et l'hémagglutination également positive à 1/224.

La cure d'Imurel* (dose totale : 22,5 grammes) se résume en un échec complet, et sera arrêtée le 20 Janvier 1975. Signalons l'excellente tolérance de ce produit.

Par la suite, un essai de D-pénicillamine (dose maximale : 1 200 mg/j) devra être arrêté après 2 mois pour leucopénie (2 200 G.B./mm³), puis un traitement au chlorambucil devra également être stoppé au 51ème jour pour leucopénie (2 050 G.B./mm³), la dose totale administrée étant de 0,5 gramme.

Nous avons revu cette malade en Décembre 1975 : sa polyarthrite rhumatoïde évolue malheureusement défavorablement (index : 98, mobilité articulaire diminuée, nouvelles localisations de la maladie) malgré la prise quotidienne de 7,5 mg de Cortancyl*, associé à du Voltarène* et du paracétamol.

Observation n° 5

Monsieur GIL... Giovani, Italien, 1923.

Dossier du D.U.M.P.R. n° 13 364.

Ce patient, actuellement âgé de 53 ans, présente une polyarthrite rhumatoïde séropositive de stade II, classe 1, évoluant depuis 1967. La corticothérapie fut débutée en 1968 ; en Décembre 1973, devant les effets désastreux d'une corticothérapie excessive (40 mg/j de prednisone), une cure d'Imurel est commencée (150 mg/j pendant 3 mois, puis 100 mg/j pendant 9 mois).*

Dose totale d'azathioprine : 42 grammes

Durée du traitement : 1 an

Résultat : bon

Tolérance : très satisfaisante

La polyarthrite rhumatoïde débute en 1967 par une atteinte du poignet, du coude et de l'épaule gauches. Le patient est traité en Italie par des anti-inflammatoires banaux.

En 1968, devant l'augmentation de la raideur matinale, son médecin traitant décide de commencer un traitement de bétaméthasone (4 mg/j), et obtient ainsi un résultat rapidement satisfaisant jusqu'en 1972, où se déclare une poussée inflammatoire atteignant notamment la colonne cervicale et le sternum, avec raideur matinale de 2 heures.

Monsieur GIL... prend alors jusqu'à 40 mg/j de prednisone (en plus d'anti-inflammatoires banaux) et arrive à Genève en Novembre 1973, où il sera hospitalisé pour un tableau d'hypercorticisme, de myopathie et de neuropathie (amyotrophie des membres, hypoesthésie en chaussette des pieds, aréflexie des membres inférieurs) dû à l'emploi abusif de corticoïdes.

Le sevrage s'impose de manière impérieuse (diminution de 5 mg de prednisone par semaine), et le 23 Novembre 1973 la cure d'Imurel* est commencée à raison de 150 mg/j. Au moment de l'instauration de l'immunodépresseur, on remarque que :

- L'index articulaire est à 85.
- La prise quotidienne de prednisone est de 40 mg.
- La vitesse de sédimentation est égale à 86 mm (1ère heure) et le latex à 1/5120.

Le bilan pratiqué au 3ème mois objective une chute de l'index à 35, une réduction de la corticothérapie (7,5 mg/j de prednisone) et une reprise de l'activité antérieure, ce qui incite à réduire la dose d'Imurel* à 100 mg/j. L'amélioration ainsi perçue était amorcée au 45ème jour de traitement immunosuppresseur.

Le bilan établi à 6 mois de traitement met en évidence une augmentation de la force musculaire, un index à 18, une prise quotidienne de prednisone égale à 5 mg (soit 8 fois moins qu'au début). Par ailleurs, la vitesse de sédimentation est égale à 20 mm et le latex à 1/1280.

Le bilan après un an d'Imurel* montre :

- Un index à 5.
- Une progression de la force musculaire et une disparition des troubles de la sensibilité.
- Une corticothérapie réduite : 5 mg/j.

Nous devons admettre alors que la maladie n'est plus active, et constatons ainsi le bon résultat obtenu avec l'azathioprine (qui sera stoppée le 30 Novembre 1974). Comme effet secondaire, nous retiendrons seulement l'apparition d'une conjonctivite (8ème mois de traitement) rapidement maîtrisée.

Un examen du patient sera fait 6 mois, puis un an après l'arrêt de l'immunodépresseur. Le résultat favorable se maintient de la manière suivante :

6ème mois	{	- Absence de douleur et de trouble sensitivo-moteur
Résultat : Bon		- Prend 4 mg de prednisone par jour et 1 g. d'aspirine
		- Vitesse de sédimentation : 35 mm. (1ère heure)
12ème mois	{	- Index : 30
		- Prend 7,5 mg de prednisone et 3 g. d'aspirine par jour
		- Vitesse de sédimentation : 36 mm

Selon nos paramètres, le résultat observé, un an après l'arrêt de l'immunodépresseur, est bon.

Observation n° 6

Madame JON... Arlène, 1928.

Dossier du D.U.M.P.R. n° 9 521.

Cette patiente, Américaine, ayant actuellement 48 ans, présente une polyarthrite rhumatoïde séropositive, de stade III, et de classe 2, évoluant depuis 1964. Elle fut cortisonnée de 1965 à 1970, puis de 1973 à nos jours.

En 1967, un traitement immunodépresseur est instauré.

- Premier immunodépresseur utilisé :

6-mercaptopurine, pendant 4 ans 1/2

Dose totale : 81,25 grammes

Résultat : très bon ?

- En second lieu, utilisation de l'azathioprine (Imurel) pendant 2 ans*

Dose totale : 53,5 grammes

Résultat : bon

Tolérance : satisfaisante

L'affection rhumatologique débute, chez cette femme, en 1964, alors qu'elle se trouvait aux U.S.A., par une atteinte des interphalangiennes proximales des mains ainsi que par une atteinte des pieds. Le diagnostic est, au début, hésitant (on parle de rhumatisme articulaire aigu), puis la notion de polyarthrite rhumatoïde s'impose : un traitement, comprenant aspirine et antimalariques, est alors commencé. L'affection s'étend rapidement en un an, attaquant les hanches, les genoux et les métacarpophalangiennes. En Janvier 1965, un essai de cryothérapie est réalisé, mais se complique de stomatite.

En 1965, on commence la corticothérapie (10 à 12 mg de prednisone par jour).

En 1967, la maladie évoluant toujours, la patiente est soumise, dès le mois de Juin, à une cure de 6-mercaptopurine (50 mg/j).

En Juin 1971, l'administration du Purinéthol* est arrêtée (la corticothérapie ayant été stoppée en 1970), ce qui déclenche 3 mois après une poussée inflammatoire, obligeant à reprendre l'antimétabolite et l'aspirine (6 g/j).

Le 6 Octobre 1971, Madame JON... vient pour la première fois au D.U.M.P.R., et nous ne tiendrons compte, pour notre étude, que des résultats obtenus lors des traitements faits à Genève. La polyarthrite rhumatoïde est toujours très active ; le traitement consistera en la pratique de deux synoviorthèses (genou gauche et 2ème métacarpophalangienne droite) et la prise de Purinéthol* (50 mg/j) ainsi que 3 à 4 grammes d'aspirine par jour.

En Février 1972, l'état de la patiente s'étant considérablement amélioré, on arrête la thérapie immunosuppressive. En Mai 1972, soit 3 mois après l'arrêt de la 6-mercaptopurine, le rhumatisme inflammatoire flambe, touchant 12 articulations. Cette poussée se poursuit jusqu'en Mars 1973, malgré la reprise de la corticothérapie, obligeant ainsi à commencer une cure d'azathioprine (125 mg/j) pendant un mois, puis 100 mg/j par la suite. La dose de prednisone étant de 5 mg./j.

Le bilan praticué après 3 mois d'immunosuppresseur montre :

- Un index articulaire à 8 (au lieu de 39 avant le début de l'Imurel^{*}).
- Une seule articulation douloureuse.
- L'absence de raideur matinale.
- Une vitesse de sédimentation égale à 10 mm (1ère heure).

Donc, le résultat partiel est bon.

Le bilan après 6 mois de traitement met en évidence une petite aggravation, avec asthénie, index à 19, et 3 articulations douloureuses. Le résultat partiel est moyen.

Le bilan, au bout d'un an d'azathioprine, montre un bon résultat, avec index à 5 et vitesse de sédimentation à 7 mm. La posologie d'Imurel^{*} est ramenée à 50 mg par jour en Avril 1974.

Contrôle après 18 mois d'immunodépresseur :

- Index : 4
- 3 articulations douloureuses
- Le traitement est inchangé

Donc, bon résultat.

En Mars 1975, Madame JON... sera hospitalisée, mais pour un épisode de lombalgie. Sa polyarthrite rhumatoïde est calme. En Mai de cette même année, la malade gagnera les U.S.A. et sera ainsi momentanément perdue de vue.

En conclusion, nous pouvons admettre un bon résultat de la cure d'Imurel^{*}. Les effets secondaires sont minimes, se résumant à une légère tendance à la leucopénie (3 100 G.B./mm³ au 6ème mois de traitement), se corrigeant à l'arrêt momentané du traitement, et à une anémie limite à 3 000 000 de G.R./mm³ au 15ème mois de traitement.

Observation n° 7

Monsieur MAC... Charles, 1916.

Dossier du D.U.M.P.R. n° P 141.

Cet homme, de nationalité américaine, haut fonctionnaire, présente une polyarthrite rhumatoïde séropositive, de stade III, classe 2, évoluant depuis 1961. Il fut cortisoné de 1963 à 1966 et de 1968 à 1969, et mis aux immunodépresseurs (azathioprine) en Mars 1973, puis de Septembre 1974 à nos jours.

*Dose totale d'azathioprine reçue au cours
de la 2ème cure : 40 grammes (pendant 14 mois)*

Résultat : bon

Tolérance : satisfaisante

C'est en 1961 que ce patient, alors âgé de 45 ans, présente les premiers symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, avec atteinte des genoux, coudes et du poignet gauche. De 1963 à 1967, il reçoit des anti-inflammatoires banaux, des sels d'or intra-articulaires, des antimalariques et 3 ans de corticoïdes. En 1967, l'affection s'étend au poignet droit, à l'épaule droite et aux chevilles.

En 1968, reprise de la corticothérapie (7,5 mg/j de prednisone) qui sera progressivement diminuée pour être supprimée en Août 1969 au profit de l'Indocid*.

De 1969 à 1973, Monsieur MAC... subira :

- Des synovectomies chirurgicales des deux genoux (1969-1970), des deux poignets (1970).
- Une décompression du nerf médian gauche (1972).
- Des synoviorthèses :
 - . du genou gauche (acide osmique : Juin 1971 et Juillet 1972)
 - . du genou droit (acide osmique : Juillet 1971)

Le rhumatisme inflammatoire reste néanmoins très actif jusqu'en 1973, surtout au niveau des genoux, siège d'importants épanchements (de 80 à 150 cm³ dans chaque genou).

Cet état incite à l'utilisation des immunodépresseurs, et c'est ainsi que le 22 Mars 1973, une cure d'azathioprine est commencée à raison de 200 mg par jour (à ce moment, on retenait un index articulaire égal à 100, une vitesse de sédimentation à 18 mm, un latex à 1/20). Au 21ème jour de traitement, on est obligé de suspendre l'immunodépresseur, car une sinusite s'est déclarée.

En Mai 1973, est pratiquée une synoviorthèse à l'Itrium des deux genoux. La maladie ne régresse pas, et en Août 1974, on note :

- Des douleurs localisées surtout aux chevilles, poignets, coudes et épaule droite.
- Un index articulaire égal à 100.
- Un latex égal à 1/20.

Il existe, par contre, une nette amélioration de l'état des genoux.

Le 26 Septembre 1974, on commence la 2ème cure d'Imurel^{*}, avec une posologie plus faible (100 mg/j). Parallèlement, le patient prend du Rhonal^{*} (8 comprimés par jour) et de l'Indocid^{*} (100 mg/jour).

En Octobre 1974 : Synoviorthèse des chevilles (or radio-actif).

Le bilan pratiqué après 3 mois d'azathioprine objective un échec, avec un index à 101 et une vitesse de sédimentation à 48 mm la 1ère heure ; le traitement général demeurant inchangé.

Après un semestre d'azathioprine, nous nous trouvons devant un résultat très discutable, avec, certes, une amélioration subjective des phénomènes douloureux, mais la valeur de l'index demeure inchangé.

Le bilan à un an d'immunosuppresseur montre :

- Un index à 88 (diminution de 12 % par rapport à la valeur initiale)
- Une diminution de la consommation médicamenteuse (Monsieur MAC... ne prend par jour que 3 comprimés de Rhonal^{*} et 50 mg d'Indocid^{*}) de plus de 50 %

Nous devons ainsi constater l'existence d'un résultat moyen.

A la fin de l'année 1975 (soit après 14 mois de traitement), nous recontrôlons le patient, et nous constatons, avec satisfaction, la progression régulière de l'amélioration clinique : l'index n'est plus qu'à 12 (diminution de plus de 90 %), et le malade a pu reprendre complètement son activité antérieure. De plus, il prend 4 fois moins de Rhonal^{*} et 2 fois moins d'Indocid^{*} qu'au début de la cure d'azathioprine (qui a pu également être ramenée à une posologie "d'entretien" de 75 mg/j).

Selon notre classification, nous considérons que le résultat clinique est bon. L'amélioration s'est amorcée tardivement (5ème mois), le résultat favorable n'apparaissant qu'au bout d'un an.

Même si l'on tient compte de l'évolution spontanée de la maladie, le fait d'objectiver un résultat clinique qui n'a fait que s'améliorer depuis le 5ème mois d'Imurel^{*}, permet d'affirmer l'effet bénéfique de l'immunosuppresseur.

La tolérance de celui-ci est satisfaisante, les effets secondaires du traitement se résumant à l'apparition de deux épisodes de sinusite (lors de la première cure et au 6ème mois de la deuxième cure).

Observation n° 8

Madame MEA..., 1910.

Dossier du D.U.M.P.R. n° 4 598.

Cette femme de 66 ans, d'origine italienne, présente une polyarthrite rhumatoïde séropositive, de stade III, classe 3, évoluant depuis 1964. Elle est cortisonnée depuis 1964-1965 et les immunodépresseurs (Imurel) ont été commencés en Mai 1975.*

Dose totale d'azathioprine : environ 6 grammes

Durée du traitement : 3 mois 1/2

Résultat : moyen

Tolérance : moyenne

L'affection débute en 1964 par une atteinte des épaules, coudes, poignets, métacarpophalangiennes et métatarsophalangiennes. Les corticoïdes sont alors utilisés précocément, et ne tardent pas à déclencher (1965) une ostéoporose et des myalgies.

En 1966, son médecin traitant a recours aux sels d'or, mais doit les arrêter pour exacerbation des arthralgies ; à la fin de 1966 un syndrome de Slocumb est découvert, ce qui impose le sevrage des corticoïdes (à l'époque, la patiente recevait 10 mg de prednisone par jour).

La cryothérapie est à nouveau utilisée en 1966, 1967, 1969 et 1973, avec une efficacité douteuse. La corticothérapie ne pourra être complètement arrêtée (une posologie de 2,5 mg/j sera nécessaire).

En Juin 1974, une cure de D-pénicillamine est commencée ; elle sera périodiquement stoppée pour intolérance. En Décembre 1974, l'état de Madame MEA... étant déplorable, on décide l'hospitalisation au D.U.M.P.R. (lors de l'entrée dans le Service, l'index articulaire est à 114 et la vitesse de sédimentation à 87 mm la 1ère heure). Elle subira des synoviorthèses du genou gauche (acide osmique), de 4 métacarpophalangiennes et 3 interphalangiennes proximales de la main droite, et sortira du Service fin Décembre 1974, avec, comme traitement : prednisone (2,5 mg/j), D-pénicillamine (900 mg/j), aspirine (3g./j).

En Mai 1975, une nouvelle flambée de la polyarthrite rhumatoïde (index : 113, vitesse de sédimentation : 82 mm la 1ère heure, latex : 1/320) prouve l'inefficacité de la D-pénicillamine qui est aussitôt arrêtée. Une cure d'Imurel* est commencée, mais devra être stoppée trois semaines plus tard pour leucopénie (2 150 G.B./mm³).

En Juin 1975, Madame MEA... subira une synoviorthèse du genou droit. Le rhumatisme inflammatoire évolue de manière toujours défavorable jusqu'en Septembre 1975 : à cette période, on note un index articulaire à 110, une raideur matinale de 2 heures, et des douleurs au niveau de toutes les articulations. Un état dépressif s'installe, résistant à l'Anafranil*.

Le 19 Septembre 1975, on commence une deuxième cure d'Imurel*
(nous tiendrons essentiellement compte de celle-ci pour notre étude)
à raison de 50 mg par jour, la patiente continuant à prendre chaque
jour : prednisone (2,5 mg), Indocid* (100 mg) et aspirine (4 g.).

Deux mois après le début du traitement, nous constatons :

- Une nette diminution des arthralgies.
- Un index articulaire égal à 23.
- Une raideur matinale d'une demi-heure.

Il existe ainsi une nette amélioration de l'état de la patiente, amélioration qui persistera au 3ème mois d'immunodépresseur, nous permettant ainsi d'affirmer le résultat moyen obtenu avec l'antipurine (index diminué de plus de 75 %, mais pas de diminution de la prise médicamenteuse).

La tolérance de l'azathioprine est moyenne :

- Leucopénie lors de la première cure.
- Anémie à 9,3 g.%d'Hb et sécheresse de la bouche après 2 mois (deuxième cure).

Observation n° 9

Madame MEU... Marguerite, 1902.

Dossier du D.U.M.P.R. n° 11 387.

Patiente de 74 ans, d'origine française, présentant une polyarthrite rhumatoïde de stade IV, classe 4, évoluant depuis 1972. Elle est cortisonée depuis 1973. En 1974, est commencée une cure d'azathioprine (Imurel) à raison de 50 à 100 mg par jour.*

Dose totale d'azathioprine : 34,25 grammes

Durée du traitement : 19 mois

Résultat : moyen

Tolérance : médiocre

En Août 1972, Madame MEU... présente une polyarthropathie inflammatoire, touchant les épaules, les coudes, les poignets, les mains, les genoux et les chevilles. Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est porté et un traitement anti-inflammatoire classique aussitôt commencé. Parallèlement à son affection rhumatismale, la patiente développe deux ulcères (un pylorique, un duodénal).

En 1973, apparaît une récurrence de l'ulcère duodénal consécutive à la prise d'Indocid* (le traitement sera conservateur). La malade est hospitalisée au D.U.M.P.R. en Mars : un syndrome de Sjögren est alors diagnostiqué, et sont pratiquées une cure de sels d'or (résultat nul), une synoviorthèse à l'acide osmique des deux genoux, des infiltrations intra-articulaires et une radiothérapie des épaules. La patiente sort le 30 Mai avec un traitement de prednisone (5 mg/j) et de dextropropoxyphène (2 cp/j).

Madame MEU..., malheureusement, augmentera d'elle-même sa corticothérapie, entraînant la réactivation de l'ulcère gastrique, ce qui nécessitera l'hospitalisation et une réduction des corticoïdes : la poussée inflammatoire ne se fait pas attendre, et la malade sera transférée dans notre Service le 14 Mai 1974 (elle y restera jusqu'à fin Juin). Au moment de l'entrée, nous constatons :

- Une perte pondérale
- 8 articulations douloureuses
- Un index articulaire égal à 82
- Une vitesse de sédimentation à 102 mm la 1ère heure et un latex positif à 1/2560
- Une dose quotidienne de prednisone égale à 12,5 mg

Devant cette exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde, devant le surdosage en corticoïdes, les immunodépresseurs sont commencés le 17 Mai 1974 (Imurel* : 100 mg/jour).

Le bilan pratiqué après 3 mois de traitement montre :

- Un index articulaire à 47.
- Une vitesse de sédimentation à 60 mm (1ère heure) et un latex égal à 1/320.

Nous concluons à un résultat clinique partiel moyen.

Malheureusement, au cours du 4ème mois de traitement (Septembre 1974), Madame MEU... sera hospitalisée au D.U.M.P.R. pour une poussée inflammatoire (index : 102), accompagnée de manifestations d'intolérance à l'azathioprine (anorexie, asthénie, frissons, anémie à 2 110 000 G.R./mm³, leucopénie à 2 000 G.B./mm³ avec 10,5 % d'éosinophiles) qui obligent à suspendre momentanément l'administration d'immuno-dépresseur et à corriger les désordres hématologiques.

L'Imurel* sera repris le 16 Octobre 1974 à raison de 75 mg/j, car la polyarthrite évoluait de manière catastrophique sous les anti-inflammatoires stéroïdiens et banaux. Le 16 Décembre 1974, la patiente quitte le Service (traitement de sortie : Imurel* : 50 mg/j, prednisone : 7,5 mg, anti-inflammatoires non stéroïdiens et antalgiques).

Le bilan effectué à 6 mois objective un résultat toujours moyen.

Le 23 Juin 1975, notre malade est réhospitalisée dans le Service dans un état déplorable (elle y restera jusqu'en Janvier 1976). Pour une raison indéterminée, la corticothérapie a été stoppée (alors que Madame MEU... se trouvait dans une maison de retraite) en Mars 1975.

Le bilan au bout d'une année d'immunodépresseur se solde par un échec (index : 115, vitesse de sédimentation : 90 mm la 1ère heure). Il est certain que l'azathioprine seule n'a pu contrôler la maladie. La prednisone est rétablie dès l'arrivée de la patiente et, peu à peu, la poussée inflammatoire régresse.

Le contrôle que nous avons réalisé à la fin de 1975 nous a permis de confirmer le résultat global moyen obtenu avec l'Imurel* (index : 60, vitesse de sédimentation : 30 mm, prise quotidienne de prednisone : 5 mg). La tolérance de ce produit est, par contre, médiocre. En effet, outre les incidents hématologiques (leucopénie au 20ème jour et au 4ème mois, anémie au 4ème mois), la malade développera un zona intercostal au 17ème mois de traitement, obligeant à suspendre pendant 21 jours l'administration d'antipurine.

Observation n° 10

Monsieur PET... Philippe, 1905.

Dossier du D.U.M.P.R. n° 9 258.

Patient de 71 ans, présentant une polyarthrite rhumatoïde séropositive, nodulaire, de stade III, classe 3, évoluant depuis 1968. La corticothérapie fut commencée en 1969 et la cure immunodépressive en Janvier 1974 (Imurel : 100 à 150 mg/jour).*

Dose totale d'azathioprine : 37,5 grammes

Durée du traitement : 1 an

Résultat : bon

Tolérance : moyenne

Monsieur PET... développe en 1968 un tableau de polyarthropathie inflammatoire, considérée d'abord comme une pseudo-polyarthrite rhizomélique, puis comme une périartérite noueuse et, en Novembre 1969, comme une polyarthrite rhumatoïde. En Août 1969, la corticothérapie avait été commencée (30 mg/jour), puis ramenée à 10 mg/jour en Novembre de la même année.

Jusqu'en 1972, le patient prend des doses assez élevées de prednisone, et le sevrage est alors décidé, mais ne peut être réalisé complètement, la maladie évoluant défavorablement. Toujours en 1972, apparaît une amyloïdose (protéinurie à 2 g./24 h. - biopsie rectale positive).

A la fin de l'année 1973, Monsieur PET... présente une altération marquée de l'état général, des douleurs à toutes les articulations, un index articulaire à 108 et une vitesse de sédimentation à 100 mm, malgré la prise de 3 g/j d'aspirine, 50 mg d'Indocid* et 5 mg de prednisone. Devant cette polyarthrite non contrôlée par les thérapeutiques usuelles, le 11 Janvier 1974 est commencée l'administration d'Imurel* à raison de 150 mg/jour.

En Mars 1974, le patient est hospitalisé en Orthopédie pour fracture engrenée du col fémoral droit, nécessitant une arthroplastie.

Le bilan pratiqué après 3 mois d'immunodépresseur révèle un résultat clinique très discutable.

Par ailleurs, sur le plan biologique, nous constatons : une vitesse de sédimentation à 105 mm, un latex positif à 1/160, un Waaler Rose égal à 1/28 et une protéinurie à 13 g./24 H. (Il existe une amyloïdose qui a entraîné, outre le syndrome néphrotique, une infiltration hépatique et myocardique).

Comme effets secondaires apparus pendant le 1er trimestre de traitement, nous retenons des manifestations digestives mineures (épigastralgies, nausées, anorexie, sécheresse de la bouche) et infectieuses (grippe et bronchite), ce qui incite à réduire la dose quotidienne d'Imurel* à 100 mg au bout d'un mois.

Le bilan à 6 mois objective :

- Un index articulaire égal à 9 (au lieu de 78 au départ).
- Une baisse de la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (aspirine : 0,5 à 1 g./jour).
- Une vitesse de sédimentation élevée (125 mm), un test au latex positif à 1/320 et un Waaler Rose négatif. La protéinurie a diminué aux environs de 1 gramme/24 H.
- Effets secondaires : épigastralgies.

Le malade subira, en Septembre 1974, une résection de la tête cubitale et une synovectomie des extenseurs des doigts à droite.

Le bilan après 12 mois d'azathioprine est satisfaisant :

- Index : 5.
- Une seule articulation est douloureuse (genou droit).
- Par contre, il existe toujours une perturbation des signes biologiques (vitesse de sédimentation et latex).
- La prise quotidienne de prednisone n'a pu être diminuée.

Nous concluons à un résultat clinique global bon. Par la suite, ce succès thérapeutique se maintiendra, malgré quelques poussées sporadiques de la maladie.

L'examen pratiqué un an après l'arrêt de l'immunodépresseur met en évidence un résultat encore favorable (moyen), avec un index à 34 et des douleurs spontanées de 5 articulations.

Observation n° 11

Madame VED... Rina, 1918.

Dossier du D.U.M.P.R. n° 9 802.

Patiente de 58 ans, présentant une polyarthrite rhumatoïde séropositive, de stade IV, classe 3, évoluant depuis 1966, cortisonée depuis Mars 1973. Le traitement à visée immuno-dépressive fut commencé en Août 1973 (Imurel : 100 mg/jour).*

Dose totale d'azathioprine : 63,5 grammes

Durée du traitement : 21 mois

Résultat : très discutable

Tolérance : moyenne

La maladie débute, chez cette patiente italienne, en 1966, par une atteinte des articulations sternocostales. En 1967, l'extension se fait au niveau des genoux et des poignets. A cette époque, une cure de sels d'or est commencée, puis stoppée peu de temps après, à cause d'un traumatisme crânien important.

En Janvier 1971, la malade est hospitalisée en Orthopédie pour synovectomie du genou droit. Au cours des années 1971-1972, la polyarthrite rhumatoïde se maintient dans des limites parfaitement tolérables et est contrôlée par l'aspirine.

Au début de 1973, on note une aggravation de la maladie, avec atteinte de toutes les articulations (y compris la colonne cervicale), augmentation de la vitesse de sédimentation, positivation du latex à 1/80.

En Mars 1973, la patiente doit arrêter son travail (repassseuse) ; le traitement du moment comprend : Indocid* : 150 mg/jour et prednisone (la posologie reste imprécise).

Madame VED... subira, en Avril de cette même année, une résection de la styloïde cubitale droite et une synovectomie des extenseurs de la main droite. Elle sera hospitalisée au D.U.M.P.R. en Mai 1973 : malgré le repos et une prise quotidienne d'Indocid* (125 mg), d'aspirine (2 g.) et de prednisone (5 mg), malgré les infiltrations et les synoviorthèses (genoux et épaule gauche), nous devons constater, en Juillet 1973, que la maladie est toujours active, échappant, par conséquent, au contrôle des thérapeutiques usuelles (index articulaire : environ 60, vitesse de sédimentation : 110 mm, latex : 1/1280, Waaler Rose : 1/896).

Le 28 Août 1973 est instaurée une cure d'azathioprine (Imurel*) à raison de 100 mg/jour.

Bilan après 3 mois d'immunodépresseur :

Résultat très discutable. L'état clinique est stationnaire ; il semble cependant y avoir un nombre plus restreint d'articulations douloureuses. Les effets secondaires rencontrés se résument à une anémie à 8,9 g.%d'Hb (45ème jour) et des épigastalgies. Signalons l'apparition d'une éosinophilie à 7 % (3ème semaine).

Le bilan après 6 mois de traitement met en évidence un résultat moyen, avec :

- Index : 32.
- Seules 5 articulations restent douloureuses.
- Diminution de plus de 50 % des anti-inflammatoires non stéroïdiens (la patiente ne prenant que 50 mg d'Indocid*, et ayant supprimé l'aspirine).

Sur le plan biologique :

- Vitesse de sédimentation : 68 mm (1ère heure)
- Latex : 1/320.
- Waaler Rose : 1/28

Le bilan au bout d'un an d'Imurel* objective une aggravation de l'état clinique (résultat très discutable).

Par la suite, les séquelles importantes au niveau des genoux obligent la patiente à marcher avec deux cannes et, au 20ème mois d'Imurel*, l'index articulaire est égal à 65 et les arthralgies importantes ; ainsi, nous devons constater que l'azathioprine n'a entraîné qu'un effet global très discutable, et décidons de remplacer, le 2 Juin 1975, l'antipurine par le chlorambucil (Leukéran*) à raison de 12 mg/jour.

On ne devra tirer aucun bénéfice objectif de la cure de chlorambucil, qui sera parsemée de nombreuses manifestations d'intolérance :

- Sécheresse des muqueuses (1er mois)
- Anorexie
- Rhinite hémorragique (6ème semaine)
- Herpès labial (6ème semaine)

Devant ces effets secondaires, on stoppera l'agent alkylant au bout de 2 mois.

Observation n° 12

Madame ZAB... Elsa, 1913.

Dossier du D.U.M.P.R. n° 14 251.

Patiente de 63 ans, présentant une polyarthrite rhumatoïde séropositive, nodulaire, de stade III, classe 3, évoluant depuis 1956. La corticothérapie fut commencée en 1966 et les immunodépresseurs en 1974 (Imurel^{*}).

Dose totale d'azathioprine : 6,65 grammes

*Durée du traitement : 5 semaines à 150 mg/jour
puis 9 jours à raison de 100 mg/jour*

Résultat : bon

Tolérance : satisfaisante

C'est en 1956 qu'apparaissent, chez cette malade, les premières manifestations de la polyarthrite rhumatoïde (atteinte des interphalangiennes proximales des mains). La maladie reste assez calme pendant 10 ans, ne s'étendant qu'aux métacarpophalangiennes et à la cheville gauche, et ne nécessitant que la prise de salicylés ainsi qu'une crysothérapie. Mais, en 1966, une poussée inflammatoire, affectant les poignets et le rachis cervical, incite à commencer une corticothérapie à raison de 20 mg/jour de prednisone, puis 10 mg/jour.

De 1966 à 1973, la polyarthrite rhumatoïde fut maîtrisée de manière tolérable par les corticoïdes (7 à 10 mg/jour de prednisone), l'aspirine et la Résochine^{*}. Mais, en Janvier 1974, des arthralgies plus intenses motivent une augmentation de la dose de prednisone (12,5 et 15 mg/jour alternativement).

En Août 1974, la patiente développe une mononévrite multiple avec, lors de l'arrivée dans le Service le 9 Septembre 1974, une atteinte sensitivo-motrice dans le domaine du nerf cubital et du sciatique proplité externe (S.P.E.) gauches, ainsi que du S.P.E. droit (cette localisation étant particulièrement sévère). Parallèlement, la malade se plaint de douleurs au niveau de 9 articulations, l'examen révélant un index articulaire égal à 61. Sur le plan biologique : vitesse de sédimentation : 34 mm, latex : 1/640, Waaler Rose : 1/112, facteurs anti-nucléaires positifs à 1/20. Il s'imposait, dès lors, d'effectuer un sevrage progressif des corticostéroïdes et d'utiliser les immunodépresseurs.

Le 11 Septembre 1974, on commence une cure d'azathioprine (Imurel^{*}) à raison de 150 mg/jour, la patiente continuant à prendre quotidiennement 3 grammes d'aspirine et 12,5 mg de prednisone.

Une régression des processus de mononévrite multiple est rapidement observée, avec, diminution des parésies des releveurs des pieds.

Après 5 semaines de traitement, la posologie est ramenée à 100 mg/jour d'Imurel^{*}.

Le 25 Octobre 1974, nous constatons une leucopénie à 2 250 globules blancs par mm³. L'administration d'Imurel* est aussitôt arrêtée, et ne devra jamais être reprise, en raison du bon résultat clinique obtenu. Le taux de leucocytes se normalisera au cours du mois suivant l'arrêt du traitement.

Madame ZAB... a ainsi eu 44 jours d'azathioprine (dose totale : 6,65 grammes). A la fin de ce traitement, on pouvait apprécier une amélioration clinique très nette, concernant surtout les manifestations de mononévrite multiple, et une réduction de la dose quotidienne de prednisone de plus de 50 % (5 mg/jour au lieu de 12,5 mg). A signaler la tolérance satisfaisante de l'Imurel*.

Le contrôle effectué un an après l'arrêt du traitement nous confortait dans l'impression favorable que nous avait donnée l'azathioprine. Nous pouvions objectiver en effet :

- Un index articulaire à 38.
- Une récupération totale des signes de mononévrite multiple.
- Une réduction de la consommation de prednisone toujours supérieure à 50 %.

La polyarthrite rhumatoïde nous paraissait stabilisée.

Observation n° 13

Monsieur de S... Salvatore, 1933.

Dossier du D.U.M.P.R. n° 14 177.

Patient de 43 ans, d'origine italienne, présentant une polyarthrite séronégative, évoluant depuis 1972. Il fut soumis à une cure d'immunodépresseur le 15 Mai 1975, sans avoir été préalablement cortisoné.

Azathioprine (Imurel^{*}) à raison de 100 mg/jour

Durée du traitement : 7 jours

Résultat : échec

Tolérance : mauvaise

C'est en Juillet 1972 qu'apparaissent, chez ce patient, les premiers stigmates de la polyarthrite rhumatoïde, sous la forme de tuméfactions des articulations sterno-claviculaires et de l'épaule droite.

De 1972 à 1974, l'affection s'étend de manière symétrique aux mains, poignets, genoux et chevilles. La colonne cervicale est également touchée. L'état général se trouve altéré et on enregistre, chez ce patient, une perte pondérale de 12 kg.

Il est hospitalisé au D.U.M.P.R. en Août 1974 : toutes les articulations sont alors atteintes, la vitesse de sédimentation est à 55 mm la 1ère heure, la sérologie rhumatoïde négative. Une cryothérapie est commencée le 20 Août 1974. Elle sera poursuivie sous contrôle de la consultation externe jusqu'en Mars 1975 : à ce moment apparaît une protéinurie à 1,5 g./24 h. (dose totale de sels d'or : 1,8 g.), qui augmentera jusqu'à 4 g./24 h. malgré l'arrêt des sels d'or.

Monsieur de S... sera à nouveau hospitalisé dans le Service en Avril 1975. L'examen pratiqué à ce moment révèle une atteinte articulaire généralisée, une vitesse de sédimentation à 65 mm ; les latex, Waaler Rose, HLAw 27 restant négatifs. Une biopsie rénale met en évidence des lésions de type glomérulite membraneuse, signant la néphropathie aurique.

L'activité intense de la polyarthrite (index : 74) incite à commencer le 15 Mai 1975 une cure d'Imurel^{*} à raison de 100 mg/jour.

Au 6ème jour de traitement, s'installent une hyperthermie (40°), des céphalées et une éruption cutanée de la face et des membres supérieurs, avec rash de la face palmaire des mains.

Au 7ème jour d'Imurel^{*}, seul le diagnostic d'allergie à l'Imurel^{*} est retenu, et son administration arrêtée.

Le 4 Juin 1975, un essai de reprise de l'Imurel*, à raison de 12,5 mg/jour, entraîne deux jours après une réaction allergique majeure, avec en plus une recrudescence des arthralgies. Cette contre-épreuve met seule en cause l'azathioprine dans ce processus allergique.

Après cet échec du traitement immunodépresseur, ce malade sera mis à la corticothérapie (7,5 mg de prednisone par jour) et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

En Décembre 1975, Monsieur de S... se trouve dans l'incapacité de travailler, sa polyarthrite rhumatoïde étant toujours excessivement active. (classe fonctionnelle à la limite entre 2 et 3).

Observation n° 14

Madame ALB... Yvonne, 1932.

Dossier du D.U.M.P.R. n° 5 117.

Patiente actuellement âgée de 44 ans, présentant une polyarthrite juvénile évoluant depuis 1935. La corticothérapie est instaurée en 1962 ; devant les complications oculaires sévères, une cure immunodépressive est commencée en Juin 1969 (Imurel : 100 mg par jour pendant 4 semaines, puis Méthotrexate* : 15 mg par semaine les 4 semaines suivantes, et ainsi de suite alternativement pendant 4 ans ; puis seul l'Imurel* sera ultérieurement utilisé).*

Dose totale d'azathioprine (Imurel) : 135 grammes au minimum*

Durée du traitement : 6 ans 1/2

Résultat : bon

*Tolérance : excellente pour l'Imurel**

L'histoire de cette malade commence en 1935 par une polyarthropathie touchant les grosses articulations. Le diagnostic erre pendant de nombreuses années, et en 1947 celui de maladie de Still est posé. Le traitement de ce rhumatisme est classique (la prednisone fut donnée à partir de 1962 à des doses variant entre 5 mg et 30 mg/jour), mais les complications oculaires bilatérales s'aggravant depuis l'enfance (uvéïte, cataracte, crises d'hypotension intra-oculaire) et interdisant toute activité professionnelle, posent le problème de l'emploi d'une thérapeutique à visée immunodépressive.

Cette patiente est hospitalisée le 30 Avril 1969 à l'Hôpital Beau Séjour pour mise en route d'un tel traitement. A l'entrée dans le Service, en plus d'une franche atteinte oculaire, elle présente des arthralgies touchant les poignets, les hanches et les coudes.

Le 3 Juin 1969 débute l'administration d'Imurel* (100 mg/jour pendant 4 semaines) alternée à celle de Méthotrexate* (15 mg par semaine pendant 4 semaines), la corticothérapie étant poursuivie à raison de 5 mg de prednisone par jour.

Au bout d'un mois de traitement, la vision commence à s'améliorer et les arthralgies à diminuer progressivement.

La patiente, qui avait dû arrêter son travail, peut le reprendre dès 1970. Les bilans effectués par la suite affirment le bon résultat.

En Juin 1973, le Méthotrexate* est définitivement abandonné au profit de l'Imurel* que la malade prendra à raison de 100 mg/jour, puis 50 mg/jour à partir de 1974.

La tolérance de l'azathioprine a été excellente ; seul le Méthotrexate* a entraîné quelques épigastralgies.

CHAPITRE III

RESULTATS CLINIQUES

A / DANS LE GROUPE DES 13 PATIENTS ATTEINTS DE
POLYARTHRITE RHUMATOIDE,

nous enregistrons 8 résultats favorables (se répartissant en 5 bons résultats et 3 résultats moyens) et 5 résultats défavorables (comprenant 3 très discutables et 2 échecs). Si l'on ramène ces chiffres en pourcentage, nous arrivons à 60 % d'effets favorables, mais nous n'avons aucun très bon résultat (tableau 15).

Sur les 8 cas ayant répondu de manière positive au traitement, 6 d'entre eux avaient acquis ce succès thérapeutique dès le 3ème mois d'immunodépresseur (tableau 10). Chez les 2 autres, nous retenons après un trimestre de traitement : un effet très discutable chez l'un (avec, notamment, aggravation de l'amyloïdose préexistante), effet qui évoluera vers un bon résultat au 6ème mois ; et un échec chez l'autre patient, échec qui se transformera en résultat favorable au bout d'un an de traitement (tableaux 11 et 12).

Les résultats défavorables, observés chez 5 de nos malades, l'étaient dès le 3ème mois d'immunodépresseur.

Le temps de latence de l'azathioprine (temps au bout duquel apparaissent les prodromes d'une amélioration) oscille, dans notre série, entre 1 et 5 mois (tableau 16).

Par ailleurs, nous avons pu suivre l'évolution de la maladie après arrêt des immunodépresseurs chez 6 malades (tableau 14) : il est intéressant de noter que le résultat favorable, perçu initialement chez 3 d'entre eux, se maintient une année après l'arrêt du traitement.

B / LA PATIENTE AFFLIGÉE DE POLYARTHRITE JUVENILE a présenté un résultat clinique global bon, le temps de latence de l'immunodépresseur étant d'un mois. Signalons qu'elle est encore en traitement depuis 6 ans et demi et que l'effet positif se maintient !

POLYARTHRITE RHUMATOIDE : BILAN CLINIQUE

Tableau 10

RESULTATS au bout de 3 MOIS de traitement : 13 MALADES

T.Bon	Bon	Moyen	T.Discutable	Echec		
	ZAB.. 12 GIL.. 5 JON.. 6	BEL.. 1 MEA.. 8 MEU.. 9	PET.. 10 VED.. 11 COR.. 3	MAC.. 7 FAV.. 4 de'S.. 13 BIC.. 2	T.Bon : 0 Bon : 3 Moyen : 3 T.Discut.: 3 Echec : 4	Favorable : 6 Défavorable : 7

Tableau 11

RESULTATS au bout de 6 MOIS de traitement : 10 MALADES

T.Bon	Bon	Moyen	T.Discutable	Echec		
	GIL.. 5 PET.. 10	BEL.. 1 COR.. 3 JON.. 6 VED.. 11 MEU.. 9	MAC.. 7	FAV.. 4 BIC.. 2	T.Bon : 0 Bon : 2 Moyen : 5 T.Discut.: 1 Echec : 2	Favorable : 7 Défavorable : 3

Tableau 12

RESULTATS au bout de 1 AN de traitement : 10 MALADES

T.Bon	Bon	Moyen	T.Discutable	Echec		
	GIL.. 5 PET.. 10 JON.. 6	BEL.. 1 MAC.. 7	COR.. 3 VED.. 11	BIC.. 2 FAV.. 4 MEU.. 9	T.Bon : 0 Bon : 3 Moyen : 2 T.Discut.: 2 Echec : 3	Favorable : 5 Défavorable : 5

Tableau 13

RESULTATS après plus de 1 AN de traitement : 7 MALADES

T.Bon	Bon	Moyen	T.Discutable	Echec		
	JON.. 6 MAC.. 7	MEU.. 9 BEL.. 1	VED.. 11 BIC.. 2 COR.. 3		T.Bon : 0 Bon : 2 Moyen : 2 T.Discut.: 3 Echec : 0	Favorable : 4 Défavorable : 3

Tableau 14

RESULTATS après ARRÊT du traitement : 6 MALADES

T.Bon	Bon	Moyen	T.Discutable	Echec		
	GIL.. 5	PET.. 10 ZAB.. 12	VED.. 11	FAV.. 4 COR.. 3	T.Bon : 0 Bon : 1 Moyen : 2 T.Discut.: 1 Echec : 2	Favorable : 3 Défavorable : 3

POLYARTHRITE RHUMATOIDE :

Tableau 15

RESULTAT GLOBAL (13 malades)

T.Bon	Bon	Moyen	T.Discutable	Echec		
	MAC.. 7 PET.. 10 JON.. 6 GIL.. 5 ZAB.. 12	MEU.. 9 MEA.. 8 BEL.. 1	VED.. 11 COR.. 3 BIC.. 2	FAV.. 4 de.S.. 13	T.Bon : 0 Bon : 5 Moyen : 3 T.Discut.: 3 Echec : 2	Favorable : 8 (60 %) Défavorable: 5 (40 %)

NOMS (n° d'observation)	Résultat clinique global	Temps de latence
BEL... 1	Moyen	2 mois
GIL... 5	Bon	1 mois 1/2
JON... 6	Bon	2 mois
MAC... 7	Bon	5 mois (amélioration uniquement subjective)
MEA... 8	Moyen	2 mois
MEU... 9	Moyen	1 mois 1/4
PET... 10	Bon	5 mois
ZAB... 12	Bon	1 mois
ALB... 14	Bon	1 mois

Tableau 16 : Répartition du temps de latence chez les
===== patients présentant un résultat bon ou moyen

CHAPITRE IV

RESULTATS BIOLOGIQUES

A / MODIFICATION DE LA VITESSE DE SEDIMENTATION

1 - Etudiée chez 10 malades affligés de polyarthrite rhumatoïde

Le détail des fluctuations de la sédimentation érythrocytaire est résumé dans le tableau 17 :

n° obs.	Patients	Sexe	V.S. (en mm 1ère h)	Avant le traitement immuno- dépresseur	Moyenne pendant le traitement immuno- dépresseur	↑ ou ↓ exprimées en % par rapport à la valeur de départ	La plus basse pendant le traitement immuno- dépresseur	Apparaissant au :
1	BEL...	F		82	69	↓ 16	27	6ème mois
2	BIC...	F		46	39	↓ 15	13	15ème mois
3	COR...	M		94	65	↓ 31	56	3ème mois
4	FAV...	F		57	76	↑ 33	46	9ème mois
5	GIL...	M		86	32	↓ 63	11	12ème mois
6	JON...	F		12	9	↓ 25	7	12ème mois
9	MEU...	F		102	56	↓ 45	30	14ème mois
10	PET...	M		100	108	↑ 8	94	6ème mois
11	VED...	F		103	73	↓ 29	58	20ème mois
12	ZAB...	F		34	34	→ 0	34	1er mois

Tableau 17 : Vitesse de sédimentation avant et pendant
===== les immunodépresseurs

Si l'on considère la vitesse de sédimentation moyenne initiale chez les 10 patients étudiés, c'est-à-dire la vitesse de sédimentation avant les immunodépresseurs, sa valeur est égale à 72 mm la 1ère heure. La vitesse de sédimentation moyenne pendant le traitement chute à 56 mm la 1ère heure, ce qui représente une diminution moyenne de 22 %

La moyenne des plus basses valeurs de la vitesse de sédimentation durant le traitement est de 38 mm (ce qui donne une diminution de 47 % par rapport au chiffre de départ).

Pendant le traitement immunodépresseur, la vitesse de sédimentation est diminuée de plus de 50 % chez un malade (obs. n° 5, patient qui représente d'ailleurs le meilleur résultat clinique de notre série), diminuée de 25 % au moins chez 4 sujets (1 bon résultat : obs. n° 6, 1 résultat moyen : obs. n° 9, et 2 très discutables : obs. n° 3 et 11), de plus de 15 % chez 2 patients (1 résultat très discutable : obs. n° 2 et 1 résultat moyen : obs. n° 1), stable chez une malade (bon résultat : obs n° 12) et augmentée chez 2 sujets (1 bon résultat : obs. n° 10 et 1 échec : obs. n° 4). Il convient de noter que Monsieur PET... (obs. n° 10) a une vitesse moyenne de 108 mm pendant le traitement, ce qui péjore sérieusement le résultat moyen de son groupe.

	Vitesse de sédimentation avant le traitement immunodépresseur	Vitesse de sédimentation pendant le traitement immunodépresseur
Résultats BONS et MOYENS	69 mm	51 mm (↘ de 26 %)
Résultats TRES DISCUTABLES + ECHECS	75 mm	63 mm (↘ de 16 %)

Tableau 18 : Variation de la vitesse de sédimentation
===== suivant les résultats cliniques

2 - En ce qui concerne la malade atteinte de polyarthrite juvénile, la vitesse de sédimentation initiale était égale à 4 mm la 1ère heure, et s'est maintenue ainsi par la suite (vitesse de sédimentation en Décembre 1975 : 5 mm).

B / EFFET SUR LES GLOBULES BLANCS1 - Chez les malades ayant une polyarthrite rhumatoïdea) Influence des immunodépresseurs sur le
taux de leucocytes.

NOMS	OBS.	Taux de globules blancs /mm ³ avant les immunodépresseurs	Taux de globules blancs /mm ³ moyen pendant le traitement	Augmentation ou diminution exprimée en %
BEL...	1	4 400	4 433	↗ 0,75
BIC...	2	11 650	6 066	↘ 48
COR...	3	8 000	7 375	↘ 8
FAV...	4	5 100	5 800	↗ 14
GIL...	5	10 700	6 494	↘ 39
JON...	6	6 500	3 475	↘ 47
MAC...	7	6 750	4 333	↘ 36
MEA...	8	3 400	6 500	↗ 91
MEU...	9	7 900	3 133	↘ 60
PET...	10	10 200	6 893	↘ 32
VED...	11	10 550	9 233	↘ 12
ZAB...	12	10 400	4 825	↘ 54

Tableau 19 : Variation du taux de globules blancs
 ===== pendant le traitement immunodépresseur
 chez 12 malades ayant une polyarthrite séropositive

Afin de juger l'action des immunodépresseurs sur le taux de globules blancs, nous avons comparé la valeur de la numération avant le début du traitement, et la valeur moyenne du taux de leucocytes pendant toute la durée du traitement.

La valeur moyenne de globules blancs / mm³ avant les immunodépresseurs est de 7 963 ; pendant le traitement, elle chute à 5 713, soit une diminution de 28 % environ.

Le tableau 20 permet de visualiser les variations des leucocytes en fonction des résultats cliniques.

- Le groupe des bons et moyens résultats comprend les observations n° 1, 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 12.
- Celui des échecs et des résultats très discutables réunit les observations n° 2, 3, 4 et 11.

Nous observons que la chute des globules blancs pendant le traitement est plus importante dans le groupe des résultats favorables que dans celui des défavorables.

Globules blancs / mm ³	RESULTATS BONS + MOYENS	RESULTATS TRES DISCUTABLES + ECHECS
avant les immunodépresseurs	7 531	8 825
pendant les immunodépresseurs	4 998	7 119
% de la variation	↘ de 33,6 %	↘ de 19,3 %

Tableau 20 : Modifications du taux de leucocytes pendant
===== le traitement immunodépresseur en fonction
des résultats cliniques

b) Effet sur la répartition des globules blancs- Polynucléaires neutrophiles :

Les éventuelles modifications des polynucléaires neutrophiles ont été étudiées chez 8 malades (tableau 21). La valeur moyenne avant le traitement immunodépresseur est de 68,5 %, pendant le traitement elle est égale à 66 %, ce qui représente environ une baisse de 3,7 %.

Si l'on compare les chiffres suivant la répartition entre : résultats cliniques bons et moyens, et résultats très discutables et échecs, nous obtenons une diminution du taux de polynucléaires neutrophiles de 10,5 % pour le 1er groupe et de 0,5 % pour le 2ème groupe (tableau 22).

NOMS	OBS.	Taux de polynucléaires neutrophiles avant le traitement	Taux moyen des polynucléaires neutrophiles pendant le traitement
COR...	3	76 %	68 %
FAV...	4	67,5 %	68 %
GIL...	5	66,5 %	67 %
JON...	6	53,5 %	47,25 %
MEA...	8	74 %	83 %
MEU...	9	75 %	63 %
VED...	11	77,5 %	83 %
ZAB...	12	84 %	55,5 %

Tableau 21 : Répartition des taux de polynucléaires neutrophiles avant et pendant le traitement aux immunodépresseurs chez 8 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde séropositive

Polynucléaires neutrophiles	Polynucléaires neutrophiles avant le traitement	Polynucléaires neutrophiles pendant le traitement	Variation en %
Résultats Bons + Moyens (obs n° 5, 6, 8, 9 et 12)	70,6 %	63,2 %	↓ de 10,5 %
Résultats T.Discutables + Echecs (obs n° 3, 4, 11)	73,7 %	73 %	↓ de 0,5 %

Tableau 22 : Variation du taux de polynucléaires neutrophiles suivant le résultat clinique

- Polynucléaires éosinophiles : étudiés chez 12 malades
(polyarthrite rhumatoïde
séropositive)

Ils sont supérieurs à 5 % (limite maximale de la valeur normale) chez 5 patients. Dans 4 cas, cette augmentation se fait chez des sujets présentant un résultat clinique bon ou moyen (obs. n° 6, 7, 8 et 9), et une fois chez une patiente ayant eu un résultat défavorable (obs. n° 11).

L'augmentation du taux des éosinophiles se fait chez 4 des 5 malades dans les cinq premières semaines de traitement.

NOMS Obs.	JON... (obs n° 6)	MAC... (obs n° 7)	MEA... (obs n° 8)	MEU... (obs n° 9)	VED... (obs n° 11)
Taux d'éosinophiles	7 %	11 %	6 %	10,5 %	7 %
Survenue pdt le traitement	14e jour	15e jour	30e jour	après 5 semaines	après 3 semaines

Tableau 23 : Eosinophilie maximale obtenue
===== pendant le traitement.

Sur le tableau 23 sont reportées les valeurs du taux sanguin d'éosinophiles les plus hautes pendant le traitement (et non le taux moyen pendant le traitement).

- Lymphocytes : étudiés chez 8 patients
(polyarthrite rhumatoïde séropositive)

Nous nous sommes attaché à suivre les modifications du pourcentage de lymphocytes pendant le traitement immunodépresseur, en étudiant le taux moyen et le taux le plus bas de lymphocytes durant la prise d'immunodépresseur.

Taux de lymphocytes (en %)		Avant les immunodépresseurs	Moyen pendant les immunodépresseurs	Le plus bas pendant les immunodépresseurs
NOMS	OBS.			
COR...	3	14,5 %	22 %	12,5 %
FAV...	4	25 %	26 %	23 %
GIL...	5	22 %	26 %	16 %
JON...	6	35 %	41 %	25,5 %
MEA...	8	20 %	5,5 %	5,5 %
MEU...	9	15 %	25 %	3 %
VED...	11	14 %	10 %	5 %
ZAB...	12	13 %	38 %	20 %

Tableau 24 : Variation du pourcentage de lymphocytes
===== pendant le traitement immunodépresseur

La comparaison quantitative de lymphocytes dans le groupe des bons et moyens résultats, et dans le groupe des échecs et résultats très discutables, nous montre une augmentation du taux moyen pendant le traitement de 29 % pour le premier et de 9 % pour le deuxième (tableau 25).

Taux de lymphocytes (en %)		Avant les immunodépresseurs	Moyen pendant les immunodépresseurs	Le plus bas pendant les immunodépresseurs
RESULTATS				
Bons et Moyens (obs n° 5, 6, 8, 9, 12)		21	27,1 ↗ 29 %	14 ↘ 33 %
T.Discutables et Echecs (obs n° 3, 4, 11)		17,8	19,4 ↗ 9 %	13,5 ↘ 24,2 %

Tableau 25 : Variation du pourcentage de lymphocytes
===== pendant le traitement immunodépresseur
suivant le résultat clinique

2 - Chez la patiente présentant une maladie de Still

Taux de	Avant les immunodépresseurs	Pendant les immunodépresseurs
Leucocytes	9 800 GB/mm ³	7 800 GB/mm ³
Polynucléaires neutrophiles	57 %	69,5 %
Lymphocytes	36 %	23,2 %

Tableau 26 : Fluctuations biologiques pendant
===== le traitement cytotoxique

On doit signaler que le taux d'éosinophiles est toujours resté $\leq 1,5$ %, et que la valeur la plus basse du pourcentage de lymphocytes a été de 9 % (2 ans après le début du traitement).

C / EFFET SUR LES GLOBULES ROUGES

1 - Etudié chez 7 malades atteints de polyarthrite rhumatoïde séropositive

Les modifications érythrocytaires suivant le résultat clinique sont réunies dans le tableau 27 ci-dessous :

RESULTATS \ Nombre de Globules rouges/mm ³	Avant les immunodépresseurs	Moyen pendant les immunodépresseurs
Bons et Moyens : 4 patients (obs n° 1, 6, 9, 12)	$4,06 \times 10^6$	$3,65 \times 10^6$ ↘ 10,1 %
T.Discutables et Echecs : 3 patients (obs. n° 2, 3, 11)	4×10^6	$4,03 \times 10^6$ ↗ 0,75 %

Tableau 27 : Variation des globules rouges en
===== fonction des résultats

2 - Aucune modification importante n'est observée au cours du traitement chez la patiente affligée de maladie de Still.

D / EFFET SUR LE TAUX D'HEMOGLOBINE

1 - Etudié chez 10 malades (polyarthrite rhumatoïde séropositive)

RESULTATS \ Taux d'Hb (g. %)	Avant les immunodépresseurs	Moyen pendant les immunodépresseurs
Bons et Moyens : 6 patients (obs n° 1, 6, 8, 9 10 et 12)	12,15	11,46 ↘ 6,7 %
T.Discutables et Echechs : 4 patients (obs n° 2, 3, 4, 11)	10,63	11,15 ↗ 4,9 %

Tableau 28 : Variation de l'hémoglobine en fonction
===== des résultats cliniques

2 - Pour la malade polyarthritique juvénile, nous ne disposons pas de renseignements suffisants.

E / VARIATION DE LA SEROLOGIE RHUMATOÏDE

1 - Polyarthrite rhumatoïde

Nous considérons que la sérologie est diminuée s'il existe une baisse du titre du latex ou du Waaler Rose d'au moins deux dilutions.

- Effet sur la réaction au latex

Il est étudié chez 8 patients (observations n° 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9 et 11).

PATIENTS	OBS.	Valeur de départ	Valeur pendant le traitement	Survenant après :
BIC...	2	1/1280	1/640	25 mois d'Imurel*
COR...	3	1/2560	1/320	8 mois 1/2 "
FAV...	4	1/640	1/320	7 mois 1/2 "
GIL...	5	1/5120	1/1280	5 mois "
JON...	6	1/640	1/80	18 mois "
MEA...	8	1/320	1/320	3 mois 1/2 "
MEU...	9	1/2560	1/320	5 semaines "
VED...	11	1/1280	1/320	5 mois "

Tableau 29 : Variation du latex pendant le traitement
===== immunodépresseur chez 8 patients

Dans notre série, la diminution du taux du latex, lorsqu'elle existe, apparaît entre la 5ème semaine et le 18ème mois de traitement ; elle fut constatée dans 5 cas.

La valeur maximale obtenue est une baisse de 3 dilutions, apparaissant chez 3 patients :

obs. n° 6 (bon résultat)
n° 9 (résultat moyen)
n° 3 (résultat très discutable)

Le tableau 30 indique l'évolution de la valeur du latex en fonction des résultats cliniques favorables ou défavorables.

RESULTATS LATEX	BONS et MOYENS 3 patients	T.DISCUTABLES et ECHECS 5 patients
Inchangé		3 (obs n° 2, 4 et 8)
Diminué	3 (obs n° 5, 6, 9)	2 (obs n° 3 et 11)
Négativé		

Tableau 30 : Evolution de la réaction au latex en
===== fonction des résultats cliniques

- Effet sur la réaction d'hémagglutination (Waalser Rose)

La réaction de Waaler Rose fut contrôlée chez 7 de nos patients (observations n° 1, 2, 3, 4, 6, 10 et 11). Nous remarquons une diminution du taux d'hémagglutination dans 5 cas, celle-ci apparaissant entre le 5ème mois et le 25ème mois de traitement. Le maximum obtenu est une décroissance de 5 dilutions trouvée chez une malade (obs. n° 11) dont le résultat clinique global a d'ailleurs été défavorable. Notons, cependant, que cette spectaculaire diminution a été enregistrée au 5ème mois de traitement immunodépresseur, moment où le résultat clinique était jugé moyen, donc favorable. En cours de traitement, nous avons constaté une pëjoration de l'hémagglutination chez une patiente (obs. n° 4).

PATIENTS	OBS.	Valeur du Waalser Rose avant le traitement	Valeur minimale du Waaler Rose pendant les immunodépresseurs	Enregistrée après une durée de traitement de :
BEL...	1	1/448	1/224	10 mois (Imurel* + (Méthotrexate*)
BIC...	2	1/448	1/56	25 mois d'Imurel*
COR...	3	1/448	1/56	8 mois 1/2 "
FAV...	4	1/56	1/224	7 mois 1/2 "
JON...	6	1/448	1/28	18 mois "
PET...	10	1/56	négative	8 mois "
VED...	11	1/896	1/28	5 mois "

Tableau 31 : Variation du Waaler Rose pendant le traitement
===== immunodépresseur chez 7 patients

La négativation du taux d'hémagglutination observée chez Monsieur PET... (obs. n° 10) ne durera que le temps du traitement. En effet, un contrôle sérologique pratiqué 4 mois après l'arrêt de l'azathioprine, indiqua une positivation du Waaler Rose à 1/14, chiffre qui peut, à la rigueur, entrer dans la marge d'erreur "physiologique" du dosage.

Le tableau 32 permet de visualiser l'évolution du Waaler Rose en fonction des résultats cliniques.

RESULTATS WAALER ROSE	BONS et MOYENS 3 patients	T.DISCUTABLES et ECHECS 4 patients
Augmenté		1 (obs n° 4)
Inchangé	1 (obs n° 1)	
Diminué	1 (obs n° 6)	3 (obs n° 2, 3, 11)
Négativé	1 (obs n° 10)	

Tableau 32 : Evolution du Waaler Rose en fonction
===== des résultats cliniques

2 - Polyarthrite juvénile

Avant l'administration d'immunodépresseurs, la sérologie rhumatoïde était négative. Le Waaler Rose est resté négatif pendant le traitement, la réaction au latex se positivait au bout de 4 ans d'immunodépresseur (latex : 1/20).

Nous ne retiendrons pas comme étant significative cette modification, d'autant qu'à la fin de l'année 1975 la réaction au latex redevient négative.

CHAPITRE V

TOLERANCE DES IMMUNODEPRESSEURS

La recherche des effets secondaires est entreprise chez tous nos malades, et comprend l'évaluation des incidents hématologiques, digestifs, infectieux et cutanéomuqueux.

A / LES INCIDENTS HEMATOLOGIQUES

Seront appelés ainsi :

- Les leucopénies, avec chute du taux de globules blancs au-dessous de 3 000/mm³.
- Les anémies, avec chiffre de globules rouges inférieur à 3×10^6 /mm³ ou baisse du taux d'hémoglobine en dessous de 10 g. %.
- Les thrombopénies, avec nombre de plaquettes inférieur à 100 000/mm³.

Nous avons colligé ainsi 7 cas ayant présenté une ou plusieurs de ces manifestations, se répartissant de la manière suivante :

- Leucopénie : 5 cas (observations n° 4, 8, 9, 11 et 12)
- Anémie : 4 cas (observations n° 6, 8, 9 et 11)
- Amorce de pancytopénie : 1 cas (observation n° 3)

Cette chute des 3 lignées entraînant
l'arrêt définitif du traitement cytotoxique

Moment de survenue de l'accident

1 - Dans le cadre des leucopénies, l'Imurel* est directement impliqué 3 fois, et le Leukéran* (chlorambucil) 2 fois.

Cette dépression leucocytaire apparaît au :

- 20ème jour et 4ème mois d'Imurel* (obs. n° 9)
- 21ème jour d'Imurel* (obs. n° 8)
- 44ème jour d'Imurel* (obs. n° 12)
- 8ème jour après l'arrêt d'une cure de Leukéran* qui dura deux mois (obs. n° 11)
- 50ème jour de Leukéran* (obs. n° 4)

Nous remarquons la relative précocité de ces leucopénies, précocité plus marquée pour les traitements à l'azathioprine.

2 - Les 4 cas d'anémie sont tous imputables à l'Imurel*, et surviennent au 20ème jour de traitement (obs. n° 11), 3ème mois (obs. n° 8), 5ème mois (obs. n° 9) et 15ème mois d'azathioprine (obs. n° 6).

Sur les 5 patients ayant présenté une leucopénie, 3 ont également fait une anémie (obs. n° 8, 9 et 11).

3 - Le début de pancytopénie est apparu chez un malade recevant du Leukéran* depuis 40 jours (obs. n° 3).

B / LES INCIDENTS DIGESTIFS

Ils touchent 6 malades (observations n° 2, 3, 8, 10, 11 et 14) et comprennent :

- une sécheresse de la bouche dans 2 cas (obs. n° 8 et 10)
- des nausées dans 1 cas (obs. n° 10)
- des nausées + vomissements dans 2 cas (obs. n° 2 et 3)
- des épigastralgies dans 3 cas (obs. n° 10, 11 et 14)

Ces manifestations secondaires apparaissent, pour une patiente (obs. n° 14), entre le 12ème jour et la 2ème année de Méthotrexate*. Chez les autres malades, ces désordres digestifs surviennent pendant les 6 premiers mois de traitement.

La responsabilité de l'azathioprine est retrouvée chez 4 malades (obs. n° 2, 8, 10 et 11), celle du chlorambucil chez un patient (obs. n° 3), enfin celle de l'améthoptérine chez une malade (obs. n° 14).

C / LES INCIDENTS INFECTIEUX

Ils se rencontrent chez 6 malades, et comprennent :

- Zona : 2 cas (apparaît au 17ème mois et 4ème année d'azathioprine)
(obs. n° 1 et 9)
- Herpès : 2 cas (18ème mois d'azathioprine, 6ème semaine de chlorambucil, mais après 21 mois d'azathioprine ?)
(obs. n° 2 et 11)
- Sinusite : 1 cas (3ème semaine, 6ème mois d'azathioprine)
(obs. n° 7)
- Grippe + bronchite : 1 cas (2ème mois d'azathioprine)
(obs. n° 10)
- Infection urinaire : 2 cas (avant 4 mois d'azathioprine)
(obs. n° 2 et 9)
- Rhinite hémorragique : 1 cas (45ème jour de chlorambucil)
(obs. n° 11)

L'azathioprine (Imurel*) semble être intervenue dans la génèse de tous les incidents infectieux, sauf deux (une rhinite hémorragique, un herpès labial) qui surviennent chez la même patiente.

Trois des 6 malades ont présenté plusieurs épisodes infectieux et ces trois patients ont tous fait, soit un zona, soit un herpès.

D / LES INCIDENTS CUTANEO-MUQUEUX

Trois sujets ont eu une réaction cutanée ou muqueuse aux immunodépresseurs (obs. n° 5, 11 et 13) ; nous retrouvons ainsi :

- Une conjonctivite (obs. n° 5) apparaissant au 8 me mois d'Imurel*.
- Une sécheresse des muqueuses (obs. n° 11), sans syndrome de Sjögren préalable, survenant au 28 me jour de Leukéran* (chlorambucil).

- Un rash cutané allergique fébrile (obs. n° 13) au 6ème jour d'Imurel*. La contre-épreuve sera positive.

Remarque

Nous avons observé, chez un malade (obs. n° 10), une augmentation de l'amyloïdose au 3ème mois d'Imurel*.

Nous pensons que ce fait peut être rattaché à une coïncidence, et non à une conséquence du traitement ; les travaux de TAUSCH et SIEGMETH (138) venant nous conforter dans cette idée.

Au total, les 14 malades soumis à une thérapie immunodépressive ont présenté des réactions secondaires au traitement. L'azathioprine en a été la cause chez 11 d'entre eux.

CHAPITRE VI

D I S C U S S I O N

Les résultats cliniques que nous avons obtenus dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde (60 % d'effets favorables) amènent peu de discussion, car ils sont corroborés de manière assez nette par la plupart des différents travaux qui donnent environ 55 % de résultats positifs avec l'azathioprine. Ces effets positifs ont été engendrés par des doses modérées d'Imurel* (100 mg/j en moyenne) administrées pendant une durée moyenne de 17 mois.

Le temps de latence, parfois long (5 mois), nous conforte dans l'idée de ne pas interrompre prématurément une cure d'immunodépresseur : un semestre de traitement paraît être le délai raisonnable au bout duquel l'on est en droit d'admettre l'inefficacité du cytotoxique employé. De plus, l'existence d'un temps de latence important n'implique pas obligatoirement un résultat peu satisfaisant. En effet, dans l'observation n° 7, les premiers signes d'une amélioration clinique se sont manifestés au 5ème mois de traitement, et le recul de la maladie s'est accru au fil du temps, pour aboutir, au bout d'un an, à un résultat favorable. Nous rappelons que de SEZE (126) a insisté sur cette susceptibilité d'amélioration du résultat pendant les 12 premiers mois d'immunodépresseur.

Nous n'avons pas noté, comme HUNTER (62) et GALENS (50), de réactivation de la polyarthrite après arrêt de l'azathioprine, notre recul étant d'un an.

En ce qui concerne notre cas de maladie de Still, l'Imurel*, bien qu'ayant été employé surtout pour les complications oculaires, a eu un effet rapidement bénéfique. Ce fait est retrouvé par DALE (38) qui obtient plus de 50 % de succès (avec un temps de latence compris entre 2 et 5 semaines) dans le traitement de 13 patients affligés de polyarthrite juvénile.

Les données biologiques que nous avons recueillies peuvent se résumer de la manière suivante :

- La vitesse de sédimentation semble décroître de manière plus marquée dans le groupe des résultats favorables, mais comme CHAOUAT (22), nous pensons qu'il n'est pas nécessaire d'avoir un ralentissement de la sédimentation érythrocytaire pour espérer le bon résultat clinique.

- La dépression leucocytaire est également plus marquée dans le groupe des résultats bons et moyens, mais la leucopénie (taux $< 3\ 000$ globules blancs/mm³) ne précède pas le bon résultat clinique.

- Une éosinophilie supérieure à 5 % est retrouvée chez 5 de nos 13 patients polyarthritiques (soit 38 % des cas), 4 d'entre eux ayant présenté un résultat clinique favorable. Il n'est pas sans intérêt de rappeler l'expérience de CAYLA (19) qui constate que ses 6 patients, dont l'éosinophilie a dépassé 10 % au cours du traitement, ont tous bénéficié d'une amélioration notable. Est-ce une coïncidence fortuite ou existe-t-il un certain parallélisme entre pourcentage élevé d'éosinophiles et résultat clinique satisfaisant ? La question reste posée.

- L'action de l'azathioprine sur la sérologie rhumatoïde est fréquente, touchant plus de 2/3 des patients, ce qui se rapproche des résultats obtenus par LEVY (82) avec le même produit. La valeur du test au latex est diminuée chez tous nos patients ayant réagi favorablement au traitement, mais également chez deux sujets au résultat défavorable ; de plus, le Waaler Rose ne reflète absolument pas l'évolution clinique. Aussi, nous ne pouvons faire état de corrélation entre la clinique et la sérologie rhumatoïde.

Dans ce chapitre, nous nous permettrons d'insister particulièrement sur le problème de la tolérance des immunodépresseurs.

Les 14 malades que nous avons traités ont tous présenté des réactions secondaires au traitement, l'Imurel* en ayant la responsabilité chez 11 d'entre eux. Mais, les incidents recensés peuvent être considérés, dans leur ensemble, comme mineurs. La surveillance clinique et biologique, dont les malades ont été l'objet, a permis d'écarter la survenue d'accidents graves, et, dans un seul cas, les effets secondaires dus à l'azathioprine ont entraîné l'arrêt définitif du traitement (allergie à l'Imurel* : observation n° 13). De plus, chez 6 malades, la durée du traitement dépasse 18 mois, et chez 2 d'entre eux, elle est supérieure ou égale à 5 ans, sans que nous ayons constaté le moindre signe de complication maligne.

Ainsi, nous pouvons admettre que la tolérance de l'azathioprine, à la dose modérée employée, nous paraît satisfaisante. Il est bien évident que notre modeste série ne nous permet pas de généraliser cette notion, mais la plupart des auteurs recourant à cet antimétabolite s'accorde à admettre que sa toxicité, tout au moins immédiate, est moindre que celle des alkylants.

Que penser, actuellement, des risques oncogènes et leucémogènes des immunodépresseurs dans la polyarthrite rhumatoïde ?

Nous avons évoqué, assez longuement, ce problème au Chapitre VII (Première Partie), et nous pensons qu'il n'est pas nécessaire d'étendre davantage la discussion. Simplement, nous rappelons qu'il n'y a aucune preuve statistique de la responsabilité des cytotoxiques dans l'apparition de leucémies ou de cancers chez des malades polyarthritiques, mais uniquement des présomptions suffisamment fortes pour restreindre actuellement les indications d'un traitement immunosuppresseur.

Ces médicaments ne sauraient en aucun cas être employés comme traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde ; en effet, il est bien trop hasardeux d'utiliser une thérapeutique aussi lourde pour une maladie dont on ne peut, au début, présager l'évolution.

Toutefois, nous pensons que ces cytotoxiques gardent, encore aujourd'hui, toute leur indication dans le traitement de la polyarthrite qui répond mal aux anti-inflammatoires classiques et stéroïdiens, et qui menace sérieusement la capacité fonctionnelle du malade. La polyarthrite avec lésions d'angéite nécrosante constitue la deuxième indication d'une cure immunosuppressive.

Naturellement, il est nécessaire, ainsi que nous l'avons déjà mentionné, de prendre en considération les critères de restrictions établis par SCHWARTZ et GOWANS (119).

Faut-il faire participer le malade à ce choix thérapeutique ?

Certains auteurs (J.L. DECKER : 40 ; R.S. SCHWARTZ : 119 ; A.D. STEINBERG : 133) envisagent cette possibilité. Il est vrai que les problèmes de responsabilité médicale sont particulièrement aigus dans certains pays, et peuvent ainsi motiver cette attitude. Néanmoins, nous pensons que dans certains cas, le patient peut intervenir dans ce choix, car la notion de qualité de la vie peut prévaloir, parfois, sur celle de quantité.

C O N C L U S I O N S

L'étude que nous venons de réaliser, portant sur les effets de l'azathioprine chez 13 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et un sujet affligé de maladie de Still, nous a permis de faire une revue de la littérature et de dégager les constatations suivantes :

- L'azathioprine et les agents alkylants sont actifs sur la polyarthrite rhumatoïde dans plus de la moitié des cas.

- Le mécanisme d'action de ces cytotoxiques semble probablement faire intervenir, en plus d'un effet immunosuppresseur, un effet anti-inflammatoire.

- Les réactions secondaires au traitement sont nombreuses à court terme, mais certaines peuvent être diminuées par une surveillance clinique et biologique régulière. A long terme, les cytotoxiques paraissent dangereux en raison de la possibilité de cancérisation secondaire, mais ce risque est impossible à évaluer actuellement.

- Les posologie et durée de traitement les plus sécurisantes sont encore mal précisées.

- Néanmoins, les immunodépresseurs ont une place précise dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, et doivent être réservés aux cas où :

- . les anti-inflammatoires classiques et stéroïdiens ne contrôlent pas la maladie (ou les cas où la corticothérapie est contre-indiquée),
- . la maladie se complique de lésions d'angéite nécrosante.

Le Président de la Thèse :
Professeur G. VIGNON

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 8 Décembre 1976

Vu, le Directeur de
l'U.E.R. GRANGE-BLANCHE

Docteur B. SALLE

Le Président de l'Université CLAUDE BERNARD
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales

Professeur D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALEPA F.P., ZVAIFLER N.J., SLIWINSKI A.J.
Immunologic effects of cyclophosphamide treatment in
rheumatoid arthritis.
Arthr. and Rheum., 1970, 13, 6, 754-760.

- 2 - ALLAN W.S.A.
Acute myeloid leukaemia after treatment with cytostatic agents.
Lancet, 1970, 775.

- 3 - ANDREIS M.
Immunosuppression in the treatment of rheumatoid arthritis :
Basic principles and available substances.
International Symposium Geneva, nov.- déc. 1973.
in : Selected therapeutic problems in rheumatoid
arthritis - 1 vol., 150 p.
Edit. Urban & Schwarzenberg, München - Berlin -
Wien, 1974.

- 4 - ARLET J., MOLE J., DEBROCK J.
Notre expérience du traitement de la polyarthrite chronique
rhumatismale par les immunodépresseurs.
A propos de 41 observations.
Rev. Rhum., 1971, 38, 12, 771-774.

- 5 - AUQUIER L., HENRARD J.C., SIAUD J.R.
La cyclophosphamide dans la polyarthrite rhumatoïde sévère.
Résultats d'un essai préliminaire sur 10 cas.
Rev. Rhum., 1971, 38, 12, 775-779.

- 6 - BACH J.F.
Immunosuppression by chemical agents.
Transplantation Proc., 1971, 3, 1, 27-33.

- 7 - BACH J.F.
Introduction à l'usage clinique des immunosuppresseurs.
Ann. Méd. interne, 1974, 125, 10, 697-702.

- 8 - BERRY H., HUSKISSON E.C.
Experience with penicillamine and azathioprine in
rheumatoid arthritis
Postgrad. Med. J., 1974, 50, 2, 61-62

9 - BERTINO J.R.

Chemical action and pharmacology of Methotrexate,
azathioprine and cyclophosphamide in man.

Arthr. and Rheum., 1973, 16, 1, 79-83.

10 - BIED J.C., CHAPUY P.

Le traitement immunosuppresseur de la polyarthrite rhumatoïde.

Rev. Lyonnaise de Méd., 1968, 3, 237-242.

11 - BIED J.C., FAIVRE J., DURY J.L.

Notre expérience du traitement immunodépresseur dans la
polyarthrite rhumatoïde.

Lyon méd., 1971, 226, 14, 183-189.

12 - BOGDANIKOWA B., BRATKOWSKA-SENIOW B., JABLONSKA S.,
KARDASZEWICZ E., WAWRZYNSKA-PAGOWSKA J.

Results of immunosuppressive treatment of lupus erythematosus
and rheumatoid arthritis.

VIIIème European Congress, Helsinki 1975.

in : Scand. J. Rheum., suppl. 8, abstract 09-04.

13 - BOGDANIKOWA B., MYSLIWIEC M., BIELAWIEC M., KIERSNOWSKA-ROGOWSKA B.

The influence of azathioprine (Imuran) on the behavior of
blood platelets in vitro.

VIIIème European Congress, Helsinki 1975.

in : Scand. J. Rheum., suppl. 8, abstract 09-03.

14 - BONToux D., KAHAN A., BROUILHET H., AMOR B., DELBARRE F.,
JOUANNEAU M., GNIAZDOWSKA E.

Effet et mode d'action du chlorambucil dans la maladie
rhumatoïde. Intérêt du test de transformation lymphoblastique.

Rev. Rhum., 1971, 38, 12, 759-764.

15 - BUDIMIR M., LUKACEVIC D., STOJANOVIC I., VULETIC N.

Intravenous cyclophosphamide in the treatment of
rheumatoid arthritis.

VIIIème European Congress, Helsinki 1975.

in : Scand. J. Rheum., suppl. 8, abstract 09-20

16 - CAMUS J.P., BENICHOU C., GUILLIEN P., CROUZET J., LIEVRE J.A.

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde commune par la
D-pénicillamine.

Rev. Rhum., 1971, 38, 12, 809-820.

17 - CAPPELAERE P.

Les tumeurs lymphoréticulaires malignes secondaires à des désordres immunitaires.

Lille méd., 1972, 17, 5, 738-748.

18 - CATOVSKY D., GALTON D.A.G.

Myelomonocytic leukaemia supervening on chronic lymphocytic leukaemia.

Lancet, 1971, 478-479.

19 - CAYLA J., RONDIER J.

A propos du traitement de 67 polyarthrites rhumatoïdes par le chlorambucil.

Rev. Rhum., 1971, 38, 12, 765-770.

20 - CAZALIS P., CAROIT M., ZITTOUN R., KAHN M.F., de SEZE S.

Un risque particulier au traitement immunodépresseur prolongé : un cas de leucémie aiguë myélo-monocytaire après traitement par le chlorambucil d'une polyarthrite rhumatoïde sévère.

Rev. Rhum., 1976, 43, 6, 431-435.

21 - CHAOUAT Y., PAQUET J., PELISSON J., KANOVITCH B., RASCOVSKI S.

La cyclophosphamide au long cours à petites doses dans le traitement des rhumatismes inflammatoires graves.

Rev. Rhum., 1968, 35, 12, 649-656.

22 - CHAOUAT Y., KANOVITCH B., PAQUET J., PELISSON J., RASCOVSKI S., FAURES B.

La cyclophosphamide dans la polyarthrite rhumatoïde. Etude clinique. 45 cas. Sept ans de recul.

Rev. Rhum., 1971, 38, 12, 751-758.

23 - CHAOUAT Y., KANOVITCH B., FAURES B., GINET C., RASCOVSKI S., PAQUET J., PELISSON J.

La cyclophosphamide dans les rhumatismes inflammatoires. 12 ans de recul. 120 observations.

VIIIème European Congress, Helsinki 1975.

in : Scand. J. Rheum., suppl. 8, abstract 09-14.

24 - CHLUD K.

Der zeitigen Stand der cytostatischen Therapie.

Verh. Dtsch. Ges. Rheumatol., 1974, 33, suppl. 3, 257-260.
(résumé)

- 25 - CIRLA E., GUASTALLA A., TOSI S., CARUSO I., FANTINI F.
Effetti dell'azatioprina nel trattamento dell'artrite reumatoide.
Reumatismo, 1969, 21, 6, 370-380.
- 26 - CLARYSSE A.M.
Pulmonary disease during immunosuppressive therapy.
Therapeutische Umschau, 1971, 28, 11, 724-730.
- 27 - CLEMENTS P.J., YU D.T.Y., LEVY J., PAULUS H.E., BARNETT E.V.
Effects of cyclophosphamide on B and T lymphocytes in rheumatoid arthritis.
Arthr. and Rheum., 1974, 17, 4, 347-353.
- 28 - COBAU C.D., SHEON R.P., KIRSNER A.B.
Immunosuppressive drugs and acute leukaemia.
Ann. int. Med., 1973, 79, 1, 131-132.
- 29 - COOPERATING CLINICS COMMITTEE OF THE AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION
A controlled trial of cyclophosphamide in rheumatoid arthritis
New Engl. J. Med., 1970, 283, 17, 883-889.
- 30 - COOPERATING CLINICS COMMITTEE OF THE AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION
A controlled trial of high and low doses of cyclophosphamide in 82 patients with rheumatoid arthritis.
Arthr. and Rheum., 1972, 15, 4, 434.
- 31 - COULAUD J.P., SAIMOT G., PASTICIER A., PAYET M.
Anguillulose mortelle et traitements immunodépresseurs.
Nouv. Presse méd., 1975, 4, 16, 1208-1209.
- 32 - COURY C., SALTIEL J.C.
Pathologie respiratoire des médications immunosuppressives.
Historique, classification et étude clinique d'ensemble.
Rev. Tubercul. et Pneum., 1972, 36, 5, 743-762.
- 33 - CROUZET J., GUILLIEN P., BOULLENGER C., CAMUS J.P., LIEVRE J.A.
Etude de certains paramètres de l'immunité cellulaire et humorale au cours du traitement de la polyarthrite rhumatoïde par la D-pénicillamine.
Rev. Rhum., 1972, 39, 10, 601-607.

34 - CURREY H.L.F.

Treatment of rheumatoid arthritis with cytotoxic and antimetabolic drugs.

Trans. St-Johns Hosp. Dermatol. Soc., 1970, 56, 117-121.

35 - CURREY H.L.F.

Azathioprine in rheumatoid arthritis.

"R", 1972, 2, 4, 367-370.

36 - CURREY H.L.F.

Immunosuppressive drugs in rheumatoid arthritis-toxicity.

International Symposium Geneva, nov.-déc. 1973.

in : Selected therapeutic problems in rheumatoid arthritis - 1 vol., 150 p.

Edit. Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien, 1974.

37 - CURTIS J.E., SHARP J.T., LIDSKY M.D., HERSH E.M.

Immune response of patients with rheumatoid arthritis during cyclophosphamide treatment.

Arthr. and Rheum., 1973, 16, 1, 34-42.

38 - DALE I.

The treatment of juvenile rheumatoid arthritis with azathioprine.

Scand. J. Rheum., 1972, 1, 125-127.

39 - DECKER J.L.

Toxicity of immunosuppressive drugs in man.

Arthr. and Rheum., 1973, 16, 1, 89-91.

40 - DECKER J.L., HEALEY L.A.

When to use cytotoxic drugs in rheumatoid arthritis.

Geriatrics, 1973, 28, 103-106.

41 - DESHAYES P., RENIER J.C., BREGEON C., HOUDENT G.

Incidents et accidents des thérapeutiques à visée immuno-dépressive dans la polyarthrite rhumatoïde.

Rev. Rhum., 1971, 38, 12, 797-806.

42 - DIXON A. ST.J., LINDSAY D.J., COLLINS E.M.

Immunosuppressive drugs in rheumatoid arthritis.

Brit. med. J., 20 feb. 1971, p. 460.

43 - DODSON W.H.

Immunosuppressive therapy in severe rheumatoid arthritis.
Mod. Treat., 1971, 8, 778-786.

44 - DRUET P., DRYLL A., RYCKEWAERT A., de SEZE S., KAHN M.F.

Polyarthrite rhumatoïde et leucose lymphoïde chronique.
Etude de 7 cas d'association de ces deux affections.
Sem. Hôp. Paris, 1969, 45, 8, 489-498.

45 - DUBOIS E.L.

Causes of death in systemic lupus erythematosus.
in : Lupus erythematosus. A review of the current status
of discoid and systemic lupus erythematosus and
their variants.
Edited by Edmund L. DUBOIS, Second edition,
1 vol., 798 p.

46 - DURY J.L.

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par les
thérapeutiques à visée immunodépressive (chlorambucil -
cyclophosphamide).
Thèse, Lyon, 1971.

47 - FOSDICK W.M., PARSONS J.L., HILL D.F.

Preliminary report. Long-term cyclophosphamide therapy in
rheumatoid arthritis.
Arthr. and Rheum., 1968, 11, 2, 151-161.

48 - FOSDICK W.M., PARSONS J.L., HILL D.F.

Long-term cyclophosphamide (CP) therapy in rheumatoid arthritis:
a progress report, six years' experience.
Arthr. and Rheum., 1969, 12, 663.

49 - FRIES J.F., SHARP G.C., Mc DEVITT H.O., HOLMAN H.R.

Cyclophosphamide therapy in systemic lupus erythematosus
and polymyositis.
Arthr. and Rheum., 1973, 16, 2, 154-161.

50 - GALENS G.J., BULL F.E., BARTHOLOMEW L.E.

The treatment of rheumatoid arthritis with 6-mercaptopurine
and azathioprine.
Arthr. and Rheum., 1964, 7, 735.

- 51 - GEIDEL von H., DOGE B.

Die Behandlung der primär chronischen Polyarthrititis mit Cyclophosphamid.

Dtsch. Ges. wesen., 1972, 27, 35, 1641-1646, (résumé).

- 52 - GELFAND M.C., STEINBERG A.D.

Therapeutic studies in NZB/W mice.

II. Relative efficacy of azathioprine, cyclophosphamide and methylprednisolone.

Arthr. and Rheum., 1972, 15, 3, 247-252.

- 53 - GERSTER J.C., FALLET G.H.

Les immunodépresseurs dans la polyarthrite rhumatoïde.

Médecine et Hygiène, 1972, 30, 1949-1951.

- 54 - GLEICHMANN E., GLEICHMANN H.

Immunosuppression and neoplasia.

II. Is deficient immunesurveillance the only mechanism by which immunosuppression promotes neoplasia ?

A speculative review.

Klin. Wschr., 1973, 51, 6, 260-265.

- 55 - GOEBEL K.M., NEITZERT A., JANZEN R., JOSEPH K.

Disparity between clinical and immune response in a controlled trial with azathioprine of rheumatoid arthritis.

VIIIème European Congress, Helsinki 1975.

in : Scand. J. Rheum., suppl. 8, abstract 09-21.

- 56 - GOLDENBERG G.J., PARASKEVAS F., ISRAELIS L.G.

The association of rheumatoid arthritis with plasma cell and lymphocytic neoplasms.

Arthr. and Rheum., 1969, 12, 6, 569-579.

- 57 - GRIMALDI M.G., DELL'AQUILA F., SCANNI A., BONORA R.

Polichemioterapia immunodepressiva della malattia reumatoide precedentemente trattata con corticosteroidi.

Reumatismo, 1971, 23, 5, 236-240, (résumé).

- 58 - GROSS D., BERGHOFF U., RAU R.

Cyclophosphamide-therapy for rheumatoid arthritis.

VIIIème European Congress, Helsinki 1975.

in : Scand. J. Rheum., suppl. 8, abstract 09-10.

- 59 - GUMPEL J.M., HALL A., ANSELL B.

A double-blind comparative trial of cyclophosphamide and gold in rheumatoid arthritis.

Ann. rheum. Dis., 1974, 33, 6, 574.

- 60 - HAHN B.H., BAGBY M.K., HAMILTON T.R., OSTERLAND C.K.

Comparaison of therapeutic and immunosuppressive effects of azathioprine, prednisolone and combined therapy in NZB / NZW mice.

Arthr. and Rheum., 1973, 16, 2, 163-170.

- 61 - HORWITZ D.A.

Selective depletion of Ig-bearing lymphocytes by cyclophosphamide in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Guidelines for dosage.

Arthr. and Rheum., 1974, 17, 4, 363-374.

- 62 - HUNTER T., UROWITZ M.B., GORDON D.A., SMYTHE H.A., OGRYZLO M.A.

Azathioprine in rheumatoid arthritis. A long term follow-up study.

Arthr. and Rheum., 1975, 18, 1, 15-20.

- 63 - HURD E.R., ZIFF M.

Studies on the anti-inflammatory action of 6-mercaptopurine.

J. Exp. Med., 1968, 128, 785-800.

- 64 - HURD E.R.

Immunosuppressive and anti-inflammatory properties of cyclophosphamide, azathioprine and methotrexate.

Arthr. and Rheum., 1973, 16, 1, 84-88.

- 65 - HURD E.R., ZIFF M.

Parameters of improvement in patients with rheumatoid arthritis treated with cyclophosphamide.

Arthr. and Rheum., 1974, 17, 1, 72-78.

- 66 - HUSKISSON E.C., HART F.D.

Penicillamine in the treatment of rheumatoid arthritis.

Ann. rheum. Dis., 1972, 31, 402-404.

- 67 - JARLOV N.V., SORENSEN K.

Treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide (Endoxan).

VIIIème European Congress, Helsinki 1975.

in : Scand. J. Rheum., suppl. 8, abstract 09-09.

- 68 - KAHN M.F., BEDOISEAU M., SIX B., LE GOFF P., de SEZE S.

Le chlorambucil dans la polyarthrite rhumatoïde.

Rev. Rhum., 1971, 38, 12, 741-748.

- 69 - KAHN M.F., de SEZE S.

Les immunodépresseurs en rhumatologie. Indications, résultats et problèmes de surveillance à long terme.

Ann. Méd. int., 1974, 125, 6-7, 497-505.

- 70 - KAHN M.F., de SEZE S.

Surveillance cancérologique au long cours des patients traités par les immunodépresseurs (chlorambucil) en rhumatologie.

VIIIème European Congress, Helsinki 1975.

in : Scand. J. Rheum., suppl. 8, abstract 09-11.

- 71 - KAHN M.F., VITALE C., GRIMALDI A.

Infections et immunodépresseurs en rhumatologie.

Sem. Hôp. Paris, 1976, 52, 22-23, 1374-1376.

- 72 - KAY S., FRABLE W.J., HUME D.M.

Cervical dysplasia and cancer developing in women on immunosuppression therapy for renal homotransplantation.

Cancer (Philadelphia), 1970, 26, 5, 1048-1052.

- 73 - KOLLE G., STOEBER E., SCHONTAG W.

Immunsuppressiva zur Basisbehandlung viszeraler Formen der Kindlichen rheumatoiden Arthritis.

Med. Klin., 1972, 67, 17, 603-607.

- 74 - KRAMPAC I.

Die Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit Chlorambucil.

Ver. Dtsch. Ges. Rheumatol., 1972, 31, suppl. 2, 412-415.

- 75 - KRULL P., FRICKE R., WITTENBORG A., DEICHER H.

Primäre Immunreaktionen bei Patienten mit chronischer Polyarthrititis unter zytostatischer ("immunsuppressiver") Therapie.

Z. Rheumaforsch., 1972, 31, 5-6, 202-209.

- 76 - KYLE R.A., PIERRE R.V., BAYRD E.D.

Multiple myeloma and acute myelomonocytic leukaemia.
New Engl. J. Med., 1970, 283, 21, 1121-1125.

- 77 - LANSBURY J.

Report of a three-year study on the systemic and articular indexes in rheumatoid arthritis. Theoretic and clinical considerations.

Arthr. and Rheum., 1958, 1, 505-522.

- 78 - LEADING ARTICLES

Immunosuppression and malignancy.

Brit. med. J., 1972, 3, 5829, 713-714.

- 79 - LE GOFF P., LE MENN G.

Cancer et traitement immunodépresseur. A propos de deux observations.

Sem. Hôp. Paris, 1974, 50, 10, 657-663.

- 80 - LEMMEL E., HURD E.R., ZIFF M.

Differential effects of 6-mercaptopurine and cyclophosphamide on autoimmune phenomena in NZB mice.

Clin. exp. Immunol., 1971, 8, 355-362.

- 81 - LESSOF M.H.

Infection associated with immunosuppressive therapy.

Postgrad Med. J., 1972, 48, 327-329.

- 82 - LEVY J., PAULUS H.E., BARNETT E.V., SOKOLOFF M., BANGERT R., PEARSON C.M.

A double-blind controlled evaluation of azathioprine treatment in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis.

Arthr. and Rheum., 1972, 15, 1, 116-117.

- 83 - LIDSKY M.D., SHARP J.T., BILLINGS S., CURTIS J.E., HERSH E.M.

Double-blind study of cyclophosphamide in rheumatoid arthritis (RA).

Arthr. and Rheum., 1972, 15, 1, 117.

- 84 - LIDSKY M.D., SHARP J.T., BILLINGS S.

Double-blind study of cyclophosphamide in rheumatoid arthritis.

Arthr. and Rheum., 1973, 16, 2, 148-153.

- 85 - LIEVRE J.A., CAMUS J.P., PEYRON J., SIX B.

Dix cas de polyarthrite rhumatoïde traités par l'azathioprine à forte dose.

Rev. Rhum., 1967, 34, 1-2, 3-10.

- 86 - LIEVRE J.A., CAMUS J.P., BENICHO C., GUILLIEN P., CROUZET J.

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde commune par la D-pénicillamine. Etude d'une série de 22 cas.

Ann. Méd. interne, 1971, 122, 5, 655-662.

- 87 - LIEVRE J.A., CAMUS J.P., PEYRON J., SIX B.

Azathioprine et polyarthrite rhumatoïde.

Rev. Rhum., 1971, 38, 12, 749.

- 88 - LIPSMEYER E.A.

Development of malignant cerebral lymphoma in a patient with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppression.

Arthr. and Rheum., 1972, 15, 2, 183-186.

- 89 - LOCKSHIN M.D., EISENHAUER A.C., KOHN R., WEKSLER M., BLOCK S. MUSHLIN S.B.

Cell mediated immunity in rheumatic diseases.

II. Mitogen responses in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and other illnesses : correlation with T and B lymphocyte populations.

Arthr. and Rheum., 1975, 18, 3, 245-250.

- 90 - LOIRAT C., DANON F., BROYER M.

Panencéphalite subaiguë sclérosante survenant au cours d'un syndrome néphrotique traité par les immunosuppresseurs.

Arch. Franç. Péd., 1971, 28, 1083-1091.

- 91 - LORENZEN I., VIDEBAEK A.

Treatment of collagen diseases with cytostatics.

Lancet, 1965, 2, 558-561.

- 92 - LOWER G.D., STEVENS L.E., NAJARIAN J.S., REEMTSMA K.

Problems from immunosuppressives during pregnancy.

Am. J. Obstet. Gynecol., 1971, 111, 8, 1120-1121.

- 93 - LOWRY W.S., CLARK D.A., HANNEMANN J.H.

Skin cancer and immunosuppression.

Lancet, 1972, 1, 1290-1291.

- 94 - MACKIEWICZ S., CELINSKA-SZPYTKO E., BRELINSKA-PECZALSKA R.

The effect of Imuran on the enzymatic activity and count of peripheral blood eosinophils in rheumatoid arthritis.

Pol. Arch. Med. wewn., 1974, 51, 4, 361-366, (résumé).

- 95 - MARIN D.

Sonophoresis with immunosuppressives in rheumatoid arthritis.

VIIIème European Congress, Helsinki 1975.

in : Scand. J. Rheum., suppl. 8, abstract 09-19.

- 96 - MASON M., CURREY H.L.F., BARNES C.G., DUNNE J.F., HAZLEMAN B.L., STRICKLAND I.D.

Azathioprine in rheumatoid arthritis.

Brit. med. J., 1969, 1, 420-422.

- 97 - MASON M., HARRIS J., BROWNJOHN A.M., CURREY H.L.F., DIXON A. ST.J.

Azathioprine, cyclophosphamide and gold (sodium aurothiomalate) in the treatment of rheumatoid arthritis : a clinical trial.

XIIIème International Congress of rheumatology.

in : Excerpta Medica International Congress, series n° 299, 1 vol., 199 p.

Excerpta Medica edit., Amsterdam 1973, abstract n° 416.

- 98 - MATEJOVSKY Z., TRUHLAR P.

Immunosuppressive treatment of rheumatoid diseases by the cytostatic agent cytembena.

VIIIème European Congress, Helsinki 1975.

in : Scand. J. Rheum., suppl. 8, abstract 09-18.

- 99 - Mc EWAN A., PETTY L.G.

Oncogenicity of immunosuppressive drugs.

Lancet, 1972, 1, 326-327.

- 100 - MENKES C.J., LEVY J.P., WEILL B., DELRIEU F., MATHIOT C., DELBARRE F.

Leucémie aiguë à mégacaryoblastes survenue après traitement immunodépresseur d'une polyarthrite rhumatoïde.

Nouv. Presse méd., 1975, 4, 40, 2869-2871.

- 101 - MENKES C.J., SIMON F., DELBARRE F.

Traitement de la polyarthrite psoriasique par l'azathioprine.

Nouv. Presse méd., 1975, 4, 8, 585.

102 - MIEHLKE K.

In the round table discussion of
 "Immunosuppression in the treatment of rheumatoid arthritis"
 International Symposium Geneva, nov.-déc. 1973.
 in : Selected therapeutic problems in rheumatoid
 arthritis - 1 vol., p. 114-120.
 Ed. Urban & Schwarzenberg, München - Berlin -
 Wien, 1974.

103 - MOENS C., BROCTEUR J.

Treatment of rheumatoid arthritis with immuno-suppressive
 drugs.

Acta rheum. scand., 1965, 11, 212-220.

104 - MULTICENTRE TRIAL GROUP

Controlled trial of D-penicillamine in severe rheumatoid
 arthritis.

Lancet, 1973, 275-280.

105 - OWEN Jr. D.S., WALLER M., TOONE Jr. E.C.

Rheumatoid arthritis and malignancy.

Rheum. Dis., 1971, 2, 1, 1.

106 - PENN I., HAMMOND W., BRETTSCHEIDER L., STARZL T.E.

Malignant lymphomas in transplantation patients.

Transplant. Proc., 1969, 1, 1, 106-112.

107 - PINALS R.S.

Azathioprine in the treatment of chronic polyarthritis :
 long term results and adverse effects in 25 patients.

J. Rheumatol., 1976, 3, 2, 140-144.

108 - PLOTZ C.M.

Corticosteroids as immunosuppressive drugs : a brief
 perspective.

Transplant. Proc., 1975, 7, 1, 5-6.

109 - PORTER R.

Acute necrotizing retinitis in a patient receiving immuno-
 suppressive therapy.

Brit. J. Ophthalm., 1972, 56, 555-558.

- 110 - PRITZKER K.P.H., HUANG S.N., MARSHALL K.G.

Malignant tumours following immunosuppressive therapy.
C.M.A. Journal, 1970, 103, 1362-1365.

- 111 - RENIER J.C., BREGEON C., BONNETTE C.

Résultats du traitement immuno-dépresseur chez 78 malades atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités depuis plus de 4 ans.

Rev. Rhum., 1975, 42, 6, 399-407.

- 112 - RENIER J.C., BREGEON C., BONNETTE C.

Résultats du traitement immunodépresseur chez 94 malades atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités depuis plus de 4 ans.

VIIIème European Congress, Helsinki 1975.

in : Scand. J. Rheum., suppl. 8, abstract 09-12.

- 113 - ROSMAN M., BERTINO J.R.

Azathioprine.

Ann. int. Med., 1973, 79, 5, 694-700.

- 114 - RYCKEWAERT A., KUNTZ D., LERMUSIAUX J.L.

Etude des modifications de la réactivité cutanée immunitaire retardée au cours du traitement de la polyarthrite rhumatoïde par le chlorambucil.

Rev. Rhum., 1971, 38, 12, 781-784.

- 115 - RYCKEWAERT A.

Immunodépresseur et immuno-stimulation dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Communication, Lyon, 20 nov. 1976.

- 116 - SAUDAN Y., CHAVANNES F.

Du choix thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde.

Praxis, 1971, 3, 74-79.

- 117 - SAUVEZIE B., RAMPON S., BUSSIERE J.L., DOLY J., FLORI B.

Intérêt du test de transformation lymphoblastique avec incorporation de thymidine tritiée dans la surveillance des traitements immuno-dépresseurs en rhumatologie.

Rev. Rhum., 1972, 39, 10, 609-616.

- 118 - SAUVEZIE B., RAMPON S., BUSSIÈRE J.L., GODENECHÉ D., CHOLLET P.,
PLAGNE R.

Mode d'action du chlorambucil. Premières études
métaboliques grâce aux marquages isotopiques par le
carbone 14. Implications rhumatologiques de leurs résultats.

Rev. Rhum., 1975, 42, 5, 337-344.

- 119 - SCHWARTZ R.S., GOWANS J.D.C.

Guidelines for the use of cytotoxic drugs in rheumatic
diseases.

Arthr. and Rheum., 1971, 14, 1, 134.

- 120 - SEIDEL K., TANNER E.

Long-term cytostatic treatment of rheumatoid arthritis.

VIIIème European Congress, Helsinki 1975.

in : Scand. J. Rheum., suppl. 8, abstract 09-07.

- 121 - SEIDENFELD A.M., SMYTHE H.A., OGRYZLO M.A., UROWITZ M.B.,
DOTTEN D.A.

Acute leukaemia in rheumatoid arthritis treated with
cytotoxic agents.

J. Rheumatol., 1976, 3, 3, 295-304.

- 122 - SEZE de S., DEBEYRE N., BEDOISEAU M., SIX B., AMOUROUX J.,
KAHN M.F.

Polyarthrites rhumatoïdes malignes avec vascularites :
traitement par les médicaments à visée immuno-dépressive.
Etude de 5 cas.

Rev. Rhum., 1968, 35, 7-8, 406-415.

- 123 - SEZE de S., KAHN M.F.

Thérapeutiques antilymphocytaires dans la P.C.R.

J. Belge Rhum. Méd. Phys., 1969, 23, 4, 180-195.

- 124 - SEZE de S., KAHN M.F.

Les immunodépresseurs dans la polyarthrite rhumatoïde.
Introduction.

Rev. Rhum., 1971, 38, 12, 737-739.

- 125 - SEZE de S., KAHN M.F.

Les immunodépresseurs. Conclusions.

Rev. Rhum., 1971, 38, 12, 807-808.

- 126 - SEZE de S., KAHN M.F.

Immunosuppressive drugs in rheumatoid arthritis : clinical results.

International Symposium Geneva, nov. - déc. 1973.

in : Selected therapeutic problems in rheumatoid arthritis - 1 vol., 155 p.

Ed. Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1974.

- 127 - SILVERGLEID A.J., SCHRIER S.L.

Acute myelogenous leukaemia in two patients treated with azathioprine for nonmalignant diseases.

Amer. J. Med., 1974, 57, 885-888.

- 128 - SKOGLUND R.R., SCHANBERGER J.E., KAPLAN J.M.

Cyclophosphamide therapy for severe juvenile rheumatoid arthritis.

Amer. J. Dis. Child., 1971, 121, 531-533.

- 129 - SLOTH K., THOMSEN A.C.

Acute renal insufficiency during treatment with azathioprine.

Acta med. scand., 1971, 189, 145-148.

- 130 - SMYTH C.J.

Cyclophosphamide alone and combined with prednisone in the treatment of rheumatoid arthritis.

XIIIème International Congress of Rheumatology, abstract n° 121.

in : Excerpta Medica, International Congress series n° 299, 1 vol., 199 p.

Excerpta Medica edt., Amsterdam 1973.

- 131 - SNEDDON I., WISHART J.M.

Immunosuppression and malignancy.

Brit. med. J., 1972, 4, 235.

- 132 - SPONZILLI E.E., SMITH J.K., MALAMUD N., Mc CULLOCH J.R.

Progressive multifocal leukoencephalopathy : a complication of immunosuppressive treatment.

Neurology, 1975, 25, 664-668.

- 133 - STEINBERG A.D.
Efficacy of immunosuppressive drugs in rheumatic diseases.
Arthr. and Rheum., 1973, 16, 1, 92-96.
- 134 - STEINBERG M.E., COHEN L.D., Mc CRAE C.R.
Intra-articular 5-Fluorouracil (5-FU) in antigen-induced arthritis : Effect of timing on response.
J. surg. research., 1973, 14, 3, 247-253.
- 135 - STRONG J.S., BARTHOLOMEW B.A., SMYTH C.J.
Immunoresponsiveness of patients with rheumatoid arthritis receiving cyclophosphamide or gold salts.
Ann. rheum. Dis., 1973, 32, 233-237.
- 136 - TANNENBAUM H., SCHUR P.H.
Development of reticulum cell sarcoma during cyclophosphamide therapy.
Arthr. and Rheum., 1974, 17, 1, 15-17.
- 137 - TAUSCH G., EBERL R., SIEGMETH W., SOCHOR H.
Langzeittherapie mit Azathioprin bei einer seit Jahren betreuten Patientengruppe mit progressiv chronischer Polyarthrititis.
Z. Rheumaforsch., 1970, 29, 5-6, 162-167.
- 138 - TAUSCH G., SIEGMETH W.
Weitere Ergebnisse der Langzeittherapie mit Azathioprin bei erosiven Fällen von chronischer Polyarthrititis.
Z. Rheumaforsch., 1973, 32, 9-10, 344-354.
- 139 - THORPE P., HASSAL J., YORK J.
Cytotoxic therapy in rheumatoid disease.
Med. J. Austr., 1971, 2, 796-798.
- 140 - THUMB N., KOLARZ G., WEIDINGER P., HORAK W.
Spätergebnisse der immunsuppressiven Therapie bei chronischer Polyarthrititis.
Verh. Dtsch. Ges. Rheumatol., 1972, 31, suppl. 2, 387-392.
(résumé)

- 141 - THUMB N., VORMITTAG W.

Immunosuppressive therapy and chromosomal aberrations in rheumatoid arthritis.

VIIIème European Congress, Helsinki 1975.

in : Scand. J. Rheum., suppl. 8, abstract 09-06.

- 142 - TOLCHIN S.F., WINKELSTEIN A., RODNAN G.P., PAN S.F., NANKIN H.R.

Chromosome abnormalities from cyclophosphamide therapy in rheumatoid arthritis and progressive systemic sclerosis (scleroderma).

Arthr. and Rheum., 1974, 17, 4, 375-382.

- 143 - TOWNES A.S., SOWA J.M., SHULMAN L.E.

Controlled trial of cyclophosphamide in rheumatoid arthritis (R.A.). An 18-month double-blind crossover study.

Arthr. and Rheum., 1972, 15, 1, 129-130.

- 144 - TRUHLAR P., MACHACEK P., SMAHEL O.

Therapeutic effect of cytembena in rheumatoid arthritis.

Int. J. Clin. pharmacol. Ther. Toxicol., 1973, 8, 3, 189-193.

Résumé dans Excerpta Medica, 1975, vol. 11, n° 2,
abstract n° 308.

- 145 - TULLIEZ M., RICARD M.F., JAN F., SULTAN C.

Preleukaemic abnormal myelopoiesis induced by chlorambucil : a case study.

Scand. J. Haemat., 1974, 13, 179-183.

- 146 - TWOMEY J.J., MENA H., LAZAR S.

Lymphocyte suppression by aspirin.

Lancet, 1974, 684-685.

- 147 - UROWITZ M.B., GORDON D.A., SMYTHE H.A., PRUZANSKI W., OGRYZLO M.A.

Azathioprine in rheumatoid arthritis. A double-blind, cross-over study.

Arthr. and Rheum., 1973, 16, 3, 411-418.

- 148 - UROWITZ M.B., GORDON D.A., SMYTHE H.A., PRUZANSKI W., OGRYZLO M.A.

Long-term side effects of azathioprine.

Arthr. and Rheum., 1974, 17, 6, 1060-1061.

- 149 - VIGNON G., BIED J.C.

Comparaison des divers immunodépresseurs dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. A propos de 41 observations personnelles.

Rev. Rhum., 1971, 38, 12, 785-795.

- 150 - VIGNON G.

Thérapeutiques nouvelles de la P.R.

R.M.A.F., 1972, 1, 9, 299-303.

- 151 - VIGNON G.

In the round table discussion of
"Immunosuppression in the treatment of rheumatoid arthritis".

International Symposium Geneva, nov. - déc. 1973.

in : Selected therapeutic problems in rheumatoid arthritis, 1 vol., p. 114-120.

Ed. Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien, 1974.

- 152 - VISCHER T.L.

Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde.

Médecine et Hygiène, 1973, 31, 1429-1430.

- 153 - WAWRZYNSKA-PAGOWSKA J., GRAFF-WROBLEWSKA T., JUSZCZYK T.,
MICHALSKI J., PAKULA A., PIOTROWSKA D., SCISLOWSKA M.

Ergebnisse der klinischen Behandlung von Kranken mit sehr aktiver rheumatoider Arthritis.

Z. Rheumaforschg., 1973, 32, 1-2, 32-39.

- 154 - WETSBURG S.P., STONE O.J.

Multiple cutaneous squamous cell carcinomas during immunosuppressive therapy.

Arch. Dermatol., 1973, 107, 893-895.

- 155 - WINKELSTEIN A., MIKULLA J.M., NANKIN H.R., POLLOCK B.H.,
STOLZER B.L.

Mechanisms of immunosuppression : effects of cyclophosphamide on lymphocytes.

J. Lab. Clin. Med., 1972, 80, 4, 506-513.

- 156 - YU D.T., CLEMENTS P.J., PETER J.B., LEVY J., PAULUS H.E.,
BARNETT E.V.

Lymphocyte characteristics in rheumatic patients and the
effect of azathioprine therapy.

Arthr. and Rheum., 1974, 17, 1, 37-45.

- 157 - ZITTOUN R., DEBRE P., GARDAIS J., THUAU F.P., RENIER J.C.
SIMON F.

Lymphosarcome du grêle après traitement d'une polyarthrite
rhumatoïde par le chlorambucil.

Nouv. Presse méd., 1972, 1, 37, 2477-2479.

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION.....	1
<u>PREMIERE PARTIE</u> REVUE DE LA LITTERATURE =====	
Chapitre I : Les différents types d'immunodépresseurs.....	4
Chapitre II : Administration, indications et choix des immunodépresseurs.....	12
Chapitre III : Evaluation de l'activité des immunodépresseurs.....	16
Chapitre IV : Revue des principaux travaux parus depuis 1970.....	21
Chapitre V : Résultats cliniques.....	43
Chapitre VI : Résultats biologiques.....	55
Chapitre VII : Tolérance des immunodépresseurs.....	65
<u>DEUXIEME PARTIE</u> A PROPOS DE 14 OBSERVATIONS DE ===== RHUMATISMES INFLAMMATOIRES =====	
Chapitre I : Observations et méthodes.....	80
Chapitre II : Nos 14 observations.....	89
Chapitre III : Résultats cliniques.....	117
Chapitre IV : Résultats biologiques.....	121
Chapitre V : Tolérance des immunodépresseurs.....	134
Chapitre VI : Discussion.....	139
CONCLUSIONS.....	144
BIBLIOGRAPHIE.....	146

